

# Analisi di costo-efficacia dell'utilizzo di peginterferone beta-1a nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente in Italia

Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a in Italian relapsing remitting multiple sclerosis management

Sergio Iannazzo<sup>1</sup>, Laura Santoni<sup>2</sup>, Cecilia Saleri<sup>2</sup>, Elisa Puma<sup>2</sup>, Giulia Vestri<sup>2</sup>, Luigi Giuliani<sup>1</sup>, Pier Luigi Canonico<sup>3</sup>, Diego Centonze<sup>4</sup>

<sup>1</sup> SIHS srl, Health Economics Consulting, Torino, Italia

<sup>2</sup> Biogen Italia, Milano, Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

<sup>4</sup> Centro Sclerosi Multipla, Università Tor Vergata, Roma, Italia ed Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli (IS), Italia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Peginterferon beta-1a is indicated in adult patients for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). The efficacy and safety of peginterferon beta-1a was demonstrated in the placebo-controlled ADVANCE trial. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to assess the cost-effectiveness of peginterferon beta-1a as compared with injectable first-line treatments for RRMS in Italy.

**METHODS:** The cost-effectiveness analysis was developed through a Markov model with lifetime simulation in the perspective of the Italian National Healthcare Service (NHS). It was added an alternative scenario to take into account the Italian societal perspective. Outcomes were measured in terms of life years (LYs), quality adjusted life years (QALYs), lifetime costs and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The natural progression of the disease was informed by the published literature and previously published modelling exercises. The efficacy of treatments was simulated as reduction of disability progression (EDSS) and relapse rate. Efficacy data were derived from a published network meta-analysis. Unit costs were based on current prices and tariffs, and the published literature. A 3.5% discount rate was applied to costs and outcomes. One-way and probabilistic sensitivity analyses were developed and cost-effectiveness acceptability curves generated.

**RESULTS:** Peginterferon beta-1a was more effective than the comparators in terms of survival (19.94 vs. 19.68-19.81 discounted LYs, respectively), and QALYs (9.07 vs. 8.06 and 8.55 discounted QALY, respectively). In the perspective of the Italian NHS, the ICER was € 11,111/QALY vs. interferon beta-1a 30 µg, € 12,604/QALY vs. interferon beta-1a 22 µg, € 10,580/QALY and € 16,702/QALY vs. interferon beta-1b 250 µg and € 22,023/QALY vs. glatiramer acetate 20 mg. Peginterferon beta-1a dominated interferon beta-1a 44 µg. In the societal perspective, peginterferon beta-1a was dominant due to being more effective and with a lower social cost compared to first-line injectable treatments (interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer acetate) for RRMS. The outcomes of the sensitivity analyses confirmed the trend of the base case results. **CONCLUSIONS:** Peginterferon beta-1a shows a favourable pharmaco-economic profile for the treatment of RRMS. Even if an official threshold for the cost-effectiveness does not exist in Italy, the ICER values obtained were far below the commonly accepted thresholds (30,000-50,000 €/per QALY gained).

## Keywords

*Cost-effectiveness; Peginterferon beta-1a; Multiple Sclerosis*

## INTRODUZIONE

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha definito la sclerosi multipla (SM) una delle malattie sociali maggiormente costose. L'esordio nella fase giovane-adulta, la

cronicità e la progressione della malattia con ricadute e disabilità crescente incidono sulla qualità di vita del paziente e sui costi per la società.

L'esordio della malattia nella fase giovane-adulta coincide con il pieno della vita affet-

## Corresponding author

Sergio Iannazzo  
sergio.iannazzo@icloud.com

## Disclosure

Il presente supplemento è stato supportato da Biogen Italia. Gli autori hanno avuto il completo controllo editoriale del manoscritto e hanno approvato tutti i contenuti.

tiva e lavorativa del paziente causando importanti conseguenze sociali ed economiche [1,2]. La cronicità porta ad un consistente consumo di risorse sociali ed economiche nel tempo [3]. La progressione della gravità della malattia può costringere il paziente a diversi cambiamenti di vita: necessità di assistenza nelle attività quotidiane, di supporto per la deambulazione, di modifiche nella propria abitazione, di diminuzione o interruzione dell'attività lavorativa. Inoltre può anche essere causa di depressione [4].

Si stima che il costo totale della malattia in Europa sia di circa € 14,6 miliardi [5], e che in Italia il costo sociale annuale sia pari a € 2,7 miliardi [4]. Inoltre il costo della malattia aumenta con l'incremento della gravità [6]. Secondo le più recenti pubblicazioni, in Italia il costo medio per paziente-anno con SM, nella prospettiva della società, si aggira intorno a € 38.000, e varia da circa € 23.000 nei pazienti con lieve disabilità (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS = 0-3), a circa € 44.000 nei pazienti con disabilità moderata (EDSS = 4-6.5), fino a oltre € 63.000 nei pazienti con disabilità grave (EDSS  $\geq$  7) [7]. La correlazione fra incremento della gravità della malattia e aumento dei costi è stata riportata da diversi studi italiani [1,2,4,7-11] suggerendo l'opportunità di un investimento in trattamenti che siano in grado di rallentare la progressione di gravità della malattia migliorando anche la qualità di vita dei pazienti. I trattamenti per la SM hanno l'obiettivo di modificare il decorso clinico della malattia (*Disease Modifying Therapies*, DMT), e di ridurre o eliminare i sintomi o i segni delle ricadute. Fra i DMT disponibili per il trattamento di prima linea della forma recidivante remittente di sclerosi multipla (SMRR), la forma più frequente, ci sono gli interferoni beta-1a (Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup> 22 e Rebif<sup>®</sup> 44), gli interferoni beta-1b (Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>) e glatiramer acetato (GA, Copaxone<sup>®</sup>). Gli interferoni beta e GA hanno globalmente un buon profilo di efficacia e di sicurezza, tuttavia queste terapie si somministrano, per via sottocutanea o intramuscolare, con una frequenza che varia da una volta al giorno a una volta a settimana. L'alta frequenza di somministrazione di queste terapie iniettabili è stata associata a una scarsa aderenza alla terapia da parte dei pazienti e, di conseguenza, a una riduzione dell'efficacia e a una peggiore prognosi [12].

Il 18 luglio 2014 la Commissione Europea ha approvato peginterferone beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>) per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente. Si tratta della prima formulazione pegilata per il trattamento della SMRR e dell'unica terapia

somministrata con la frequenza di un'iniezione sottocutanea ogni due settimane.

Nello studio clinico randomizzato, in doppio cieco di fase III ADVANCE [13] sono state valutate l'efficacia e la sicurezza di peginterferone beta-1a su un orizzonte temporale di 2 anni. Un totale di 1.512 pazienti è stato randomizzato al trattamento con peginterferone beta-1a 125 microgrammi ( $\mu$ g) iniettato per via sottocutanea (SC) ogni 2 (n=512) o ogni 4 (n=500) settimane o al trattamento con placebo (n=500). L'endpoint primario è stato il tasso di ricaduta annualizzato (ARR) in un anno. Nel primo anno i pazienti sono stati trattati con peginterferone beta-1a o con placebo mentre nel secondo anno tutti i pazienti sono stati trattati con peginterferone beta-1a somministrato ogni due o quattro settimane. Nel primo anno i pazienti trattati con peginterferone beta-1a somministrato ogni due o quattro settimane hanno riportato in media meno ricadute rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 0,26; p=0,0007 e 0,29; p=0,0114 ricadute rispetto a 0,40). La progressione della disabilità è diminuita significativamente nei soggetti trattati con peginterferone beta-1a. Nel secondo anno di terapia peginterferone beta-1a ha continuato a produrre benefici. Lo studio è stato esteso per altri due anni al fine di esaminare la sicurezza e l'efficacia del peginterferone beta-1a nel lungo termine, e i dati tratti da questa seconda fase risultano coerenti con i risultati dello studio principale [14].

Un percorso completo di *assessment* di una nuova tecnologia sanitaria comprende, oltre alla valutazione clinica anche una valutazione economica che ne costituisce, quindi, una parte integrante. Le valutazioni economiche in campo sanitario hanno l'obiettivo di rispondere alla necessità di razionalizzare l'allocazione e l'utilizzo delle risorse disponibili (scarse per definizione), offrendo al decisore sanitario criteri di valutazione oggettivi (in ragione delle informazioni disponibili e della loro affidabilità), tali da rendere giustificabili le scelte [15]. Le valutazioni economiche complete, con particolare riferimento alle analisi di costo-efficacia e alle analisi di costo-utilità, sono spesso condotte su un orizzonte temporale di medio-lungo periodo [15], con l'obiettivo di stimare l'efficienza nell'allocazione delle risorse sanitarie in una tecnologia piuttosto che in un'altra. La finalità di queste analisi, è quindi quella di stimare il profilo di costo-efficacia di un prodotto quando questo è messo a confronto con le possibili alternative.

La presente valutazione farmacoeconomica ha l'obiettivo di confrontare in termini di costi e di conseguenze peginterferone beta-1a con i trattamenti iniettabili di prima linea disponibili in Italia per il trattamento della SMRR.

## MATERIALI E METODI

### Descrizione del modello

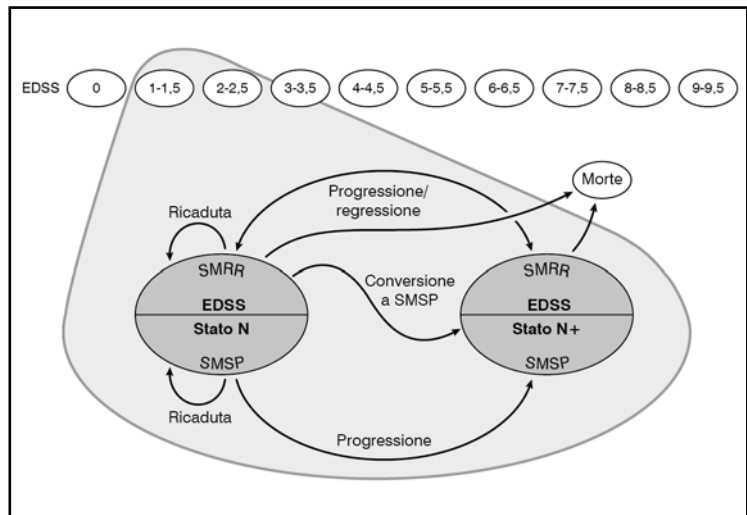
L'analisi di costo-efficacia è stata condotta adattando al contesto italiano un modello di simulazione farmacoeconomica basato su un modello già precedentemente utilizzato in SM [16]. Il modello è stato sviluppato con MS Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) e disegnato come un modello di Markov con simulazione di tipo coorte, cicli di un anno e correzione di mezzo ciclo. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, con un orizzonte temporale lifetime. È stato realizzato uno scenario aggiuntivo per tenere in considerazione la prospettiva dell'intera società italiana. Sia i costi sia gli effetti (esiti), negli anni successivi al primo, sono stati attualizzati sulla base di un tasso di sconto equivalente al 3,5% annuo [17].

Peginterferone beta-1a è stato confrontato in termini di costi e conseguenze con gli interferoni beta-1a (di cui rappresenta la forma pegilata) disponibili per il trattamento di prima linea della SMRR: interferone beta-1a, 30 µg, intramuscolare (IM), una volta alla settimana (Avonex®); interferone beta-1a, 22 µg, sottocute (SC), tre volte alla settimana (Rebif 22®); interferone beta-1a, 44 µg SC, tre volte alla settimana (Rebif 44®).

Per fornire un profilo farmacoeconomico completo, peginterferone beta-1a è stato confrontato, in un ulteriore scenario, anche con gli altri DMT iniettabili utilizzati nella terapia di prima linea della SMRR: interferone beta-1b, 250 µg SC, a giorni alterni (Betaseron®, Extavia®); GA, 20 mg SC, una volta al giorno (Copaxone®).

La popolazione in studio è rappresentata da una popolazione italiana adulta affetta da SMRR. Le caratteristiche iniziali della popolazione sono state derivate dallo studio ADVANCE [13]: l'età iniziale della coorte è pari a 36,5 anni, la percentuale di sesso maschile è del 29,2%. Sempre dallo studio ADVANCE è stata ricavata la distribuzione iniziale della coorte nei vari livelli di disabilità definiti secondo il punteggio *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) [18].

Il modello tiene in considerazione la mortalità, la progressione della patologia nei livelli EDSS, la frequenza di ricadute e il passaggio alla forma di sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP), permettendo la stima della sopravvivenza complessiva (*Life Years* – LYs), della sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita (*Quality-Adjusted Life-Years* – QALYs), dei costi complessivi e del costo incrementale per QALY guadagnato.



**Figura 1.** Struttura del modello di Markov. Il modello è formato complessivamente da 21 stati: 10 stati per i diversi livelli EDSS nella forma SMRR (SM recidivante-remittente), 10 stati per i diversi livelli EDSS nella forma SMSP (SM secondariamente progressiva) e lo stato di morte. Elaborata da [16]

La struttura del modello è illustrata in Figura 1. Il modello è formato complessivamente da 21 stati di salute:

- livelli EDSS 0; 1-1,5; 2-2,5; ....; 9-9,5 nella forma SMRR (10 stati);
- livelli EDSS 0; 1-1,5; 2-2,5; ....; 9-9,5 nella forma SMSP (10 stati);
- morte.

La simulazione ha inizio con la coorte distribuita nei vari livelli EDSS della forma SMRR, secondo la distribuzione iniziale dei pazienti nello studio ADVANCE. Durante ogni ciclo della simulazione i pazienti possono rimanere nello stesso livello EDSS nella forma SMRR, progredire/regredire fra i diversi livelli di EDSS nella forma SMRR, passare alla forma SMSP, avere ricadute sulla base della probabilità di ricaduta specifica per ogni livello EDSS o forma di SM, o morire. I pazienti non possono ritornare dalla forma SMSP alla forma SMRR o regredire ai livelli EDSS inferiori nella forma SMSP.

La probabilità di morte in ogni ciclo è stata calcolata considerando la mortalità generale della popolazione italiana per sesso ed età, aggiustata per i rischi relativi (RR) specifici dei livelli di EDSS sia nella forma SMRR sia nella forma SMSP, che prendono in considerazione l'aumento di mortalità legato alla malattia.

### Dati clinici

Nella simulazione i trattamenti in studio esercitano il loro effetto, rispetto alla storia naturale della patologia, rallentando la progressione della disabilità ai livelli più gravi di EDSS nella forma SMRR e diminuendo l'incidenza delle ricadute. Non è stato consi-

EDSS	Incidenza annua di ricaduta	
	SMRR	SMSP
0	0,2605	0,0000
1-1,5	0,2372	0,0000
2-2,5	0,4603	0,3147
3-3,5	0,4951	0,6020
4-4,5	0,6699	0,5146
5-5,5	0,1805	0,1604
6-6,5	0,1498	0,1387
7-7,5	0,1555	0,1041
8-8,5	0,1555	0,1041
9-9,5	0,1555	0,1041

**Tabella I.** Incidenza annuale di ricaduta per i livelli EDSS nella forma SMRR e nella forma SMSP [13,26,28]

derato alcun effetto diretto dei farmaci sulla progressione dalla forma SMRR alla forma SMSP, sulla transizione fra i livelli di EDSS nella forma SMSP e sulla mortalità.

È stato assunto che i pazienti interrompano la terapia, con i farmaci *disease modifying* inclusi nell'analisi, una volta raggiunto un livello di EDSS  $\geq 7$  nella forma SMRR, o una volta passati alla forma SMSP. In funzione di ogni specifico trattamento sono stati simulati eventi avversi, che hanno portato a un impatto sia sul calcolo della qualità della vita sia sui costi di gestione del paziente.

Le probabilità annuali di transizione fra i livelli di EDSS nella forma SMRR sono state ricavate combinando i dati dello studio ADVANCE (per i livelli di EDSS = 0-5,5) [13] e del database London Ontario (per i livelli di EDSS = 6-9,5) che contiene i dati della London Multiple Sclerosis Clinic, fondata nel 1972 [19-21]. Le caratteristiche cliniche della popolazione osservata sono state riportate da diverse pubblicazioni [22,23]. Dopo una revisione qualitativa, i dati di 949 pazienti con sclerosi multipla, di cui 733 con la forma SMRR, sono stati inclusi nel modello statistico finalizzato alla derivazione delle probabilità di transizione. Le stesse probabilità sono state usate per valutazioni di HTA presso il *National Institute for Clinical Excellence* [24,25].

Le probabilità annuali di transizione, dalla forma SMRR alla forma SMSP, e fra i livelli di EDSS nella forma SMSP sono state derivate soltanto dal database London Ontario [19-21], poiché lo studio ADVANCE non ha arruolato pazienti affetti da SMSP.

Le incidenze annuali di ricaduta nei pazienti con SMRR (Tabella I) sono state ricavate dai dati dello studio ADVANCE [13] (EDSS = 0-5,5) e per i livelli EDSS = 6-9,5 per estrapolazione dei dati dell'ADVANCE con quelli

della UK MS SURVEY, che ha avuto 2.048 risposte da pazienti con sclerosi multipla nel Regno Unito [26,27], e quelli dello studio osservazionale prospettico, su 102 pazienti con SM, di Patzold e colleghi [28].

Nello studio ADVANCE non sono stati inclusi pazienti con la forma SMSP. Per questa ragione le incidenze annuali di ricaduta dei pazienti nei livelli di EDSS della forma SMSP (Tabella I) sono state derivate direttamente dalla UK MS SURVEY [26,27] e dallo studio di Patzold e colleghi [28], aggiustando i dati per i rapporti fra i livelli EDSS dello studio ADVANCE [13].

La mortalità generale della popolazione italiana per sesso ed età è stata ricavata dai dati ISTAT (disponibili per l'anno 2013) [29]. Il rischio relativo (RR) di morte legato alla patologia nei diversi livelli di EDSS per la forma SMRR è stato ricavato mediante un fitting dei dati riportati nello studio di Pokorski e colleghi [30]. Ne sono risultati rischi relativi crescenti da 1,0 (per EDSS = 0) a 6,45 (EDSS = 9-9,5). In assenza di specifiche informazioni si è assunto conservativamente lo stesso RR di morte anche per la forma SMSP. L'efficacia dei trattamenti è stata simulata attraverso la riduzione della progressione di disabilità ai livelli più alti di EDSS nella forma SMRR e la riduzione dell'incidenza di ricadute. Entrambi i dati sono derivati dalla network meta-analisi pubblicata da Tolley e colleghi [31]. L'analisi ha incluso una revisione sistematica della letteratura che ha permesso di estrarre tutti i dati pubblicati fino a maggio 2013 relativi all'efficacia dei DMT iniettabili di prima linea utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla. In totale sono stati identificati 9.885 riferimenti bibliografici relativi a 39 trial clinici randomizzati (RCT). Nell'analisi quantitativa sono stati inclusi 16 RCT. I risultati della network meta-analisi hanno mostrato un trend favorevole a peginterferone beta-1a rispetto ai comparatori [31].

Nell'analisi economica sono stati utilizzati i valori di Risk Ratio (RR) dell'incidenza di ricaduta e di Hazard Ratio (HR) della progressione della disabilità (Tabella II) verso il placebo, per tutti i farmaci in studio, derivati dai risultati della network meta-analisi di Tolley e colleghi [31].

Nell'analisi economica sono stati inclusi, per tutti i DMT considerati, soltanto gli eventi avversi che si sono verificati con un'incidenza  $\geq 5\%$  nello studio ADVANCE [13] e quelli che si sono verificati con un'incidenza  $\geq 3\%$  nel gruppo peginterferone beta-1a rispetto al gruppo placebo (anche se la totale incidenza è  $< 5\%$ ). Le incidenze annuali sono state applicate per tutta la durata dei trattamenti in studio e sono state calcolate considerando la

	Peg-IFN beta-1a 125 µg	IFN beta-1a 30 µg	IFN beta-1a 22 µg	IFN beta-1a 44 µg	IFN beta-1b 250 µg	GA 20 mg
RR incidenza ricadute vs placebo	0,6500	0,7440	0,7110	0,6620	0,6850	0,6480
HR progressione disabilità vs placebo	0,5790	0,7850	0,7720	0,6920	0,8150	0,8190

**Tabella II.** Valori di RR di ricaduta e di HR di progressione disabilità dei vari trattamenti inclusi nel modello di costo-efficacia. Elaborati da Tolley, 2015 [31]

GA: glatiramer acetato; IFN: interferone; peg-IFN: peginterferone

proporzione dei pazienti con uno specifico evento avverso e aggiustando per la durata dello studio, in modo tale che tutte fossero ricondotte alla durata di un anno in modo proporzionale.

Per alcuni farmaci si è fatto riferimento a diverse fonti e quindi, l'incidenza annuale degli eventi avversi è stata calcolata come media pesata per il numero di pazienti nei singoli studi [13,32-49].

Considerata la bassa proporzione di eventi avversi seri verificatisi nello studio ADVANCE, nell'analisi economica sono stati inclusi soltanto gli eventi avversi non seri per tutti i farmaci in studio.

### Utilità

I QALY sono stati calcolati pesando gli anni di vita trascorsi dai pazienti per le utilità specifiche nei diversi livelli di EDSS della forma SMRR e della forma SMSP. Sono stati considerati specifici decrementi di utilità (disutilità) in relazione all'occorrenza di ricadute ed eventi avversi. Per la ricaduta si è assunto che l'effetto di riduzione dell'utilità continui per tutta la durata del ciclo all'interno del quale è avvenuto l'evento, mentre per gli eventi avversi si sono considerate specifiche durate in giorni dell'effetto sulla base della letteratura pubblicata o del parere di esperti clinici.

Le utilità nei diversi livelli di EDSS per la forma SMRR sono state misurate nello studio di Kobelt e colleghi [2] che ha anche stimato una disutilità pari a 0,18 in corrispondenza di ogni ricaduta, indipendentemente dal livello di EDSS. Questo valore è stato calcolato, come differenza media dell'utilità tra i pazienti senza ricaduta e quelli che avevano sperimentato una ricaduta negli ultimi tre mesi [2].

L'utilità per livello EDSS nella forma SMSP è stata calcolata sottraendo 0,045 alla corrispondente utilità dello stesso livello EDSS in SMRR. La disutilità di 0,045 è stata ricavata dalla UK MS SURVEY [26].

Le disutilità riguardanti gli specifici eventi avversi e la stima della durata dell'effetto sono state ricavate dalla letteratura pubblicata o mediante il parere di esperti clinici [25,50-53].

Si è assunto di considerare un valore di utilità pari a zero quando l'applicazione della disu-

tilità determinava un valore negativo dell'utilità. Le utilità per SMRR e SMSP con o senza ricaduta e per i diversi livelli di EDSS sono riportate in Tabella III.

### Dati economici

L'analisi nella prospettiva del SSN italiano ha identificato, misurato e quantificato i costi diretti sanitari relativi alla gestione sanitaria dei pazienti affetti da SMRR. Nello scenario condotto secondo il punto di vista della società italiana oltre ai costi diretti sanitari sono stati valorizzati anche i costi diretti non sanitari ed i costi indiretti.

Il costo annuale per paziente relativo al trattamento con i DMT iniettabili di prima linea inclusi nell'analisi è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory per confezione (Tabella IV). Il costo annuale netto per paziente è stato calcolato moltiplicando il prezzo ex-factory di una confezione, al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati non visibili, per 13 confezioni necessarie per coprire un periodo pari a 364 giorni. Per interferone beta-1b, la cui confezione copre 30 giorni anziché 28 giorni come per interferone beta-1a, GA e peginterferone beta-1a, è stato calcolato il prezzo di una ipotetica confezione di 28 giorni e poi moltiplicato per 13 confezioni per poter garantire gli stessi giorni di copertura farmacologica (364 giorni). Il costo paziente/anno è stato calco-

EDSS	Senza ricaduta		Con ricaduta	
	SMRR	SMSP	SMRR	SMSP
0	0,8000	0,7550	0,6200	0,5750
1-1,5	0,8000	0,7550	0,6200	0,5750
2-2,5	0,6800	0,6350	0,5000	0,4550
3-3,5	0,6200	0,5750	0,4400	0,3950
4-4,5	0,6200	0,5750	0,4400	0,3950
5-5,5	0,5200	0,4750	0,3400	0,2950
6-6,5	0,4500	0,4050	0,2700	0,2250
7-7,5	0,3700	0,3250	0,1900	0,1450
8-8,5	0,0600	0,0150	0,0000	0,0000
9-9,5	0,0600	0,0150	0,0000	0,0000

**Tabella III.** Utilità con o senza ricaduta per livelli EDSS nella forma SMRR e nella forma SMSP. Elaborata da [2,26]

lato considerando per tutti i farmaci in studio un'aderenza al trattamento pari al 100%. I costi di somministrazione sono stati trascurati perché tutti i farmaci inclusi nell'analisi possono essere autosomministrati o per via sottocutanea (SC), o per via intramuscolare (IM) e quindi con un costo pari a € 0 nella prospettiva del SSN italiano e della società. I costi annuali per il monitoraggio sono stati calcolati sulla base del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale nella SM della Regione Emilia-Romagna [63] e della Regione Lazio [64]. Il costo di monitoraggio per paziente nel primo e negli anni successivi è stato calcolato sulla base del consumo delle risorse sanitarie e valorizzato secondo le tariffe vigenti [65]. Ammonta a € 1.084,04 nel primo anno e € 399,22 negli anni successivi per gli interferoni beta e a € 932,51 e € 313,18 per GA nel primo anno e negli anni successivi, rispettivamente. Per peginterferone beta-1a, in assenza di specifiche indicazioni al momento in cui è stata condotta l'analisi, si è assunto lo stesso consumo di risorse sanitarie associato all'impiego degli

interferoni beta (per maggiori dettagli si rimanda all'Appendice).

Il costo diretto sanitario di gestione di una ricaduta, data l'assenza di un riferimento bibliografico diretto, è stato calcolato mediante un'elaborazione del costo sociale della ricaduta (€ 4.000) stimato nello studio di Kobelt e colleghi [2]. Sulla base della stima complessiva e della proporzione tra costi diretti e indiretti nello stesso studio, è stato stimato il costo diretto sanitario per la gestione di una ricaduta pari ad € 1.987. I costi di gestione di una ricaduta (costo diretto e costo sociale) sono stati aggiornati a dicembre 2014 mediante l'indice ISTAT dei prezzi al consumo [66] portando a un costo diretto sanitario pari a € 2.356,66 e a un costo sociale pari a € 4.744,00.

Il costo di gestione degli eventi avversi è stato calcolato moltiplicando i tassi d'incidenza annuali degli eventi avversi, associati a ciascuno dei farmaci inclusi nel modello, per i costi unitari dei singoli eventi. In generale, è stato assunto che gli eventi avversi, essendo non seri, fossero gestiti ambulatorialmente o dal medico di medicina generale [67] o dal medico specialista [68].

I costi legati alla gestione routinaria del paziente nei diversi livelli EDSS della forma SMRR e della forma SMSP sono stati stimati mediante un'elaborazione dei dati presentati nell'analisi di costo della malattia di Karampampa e colleghi [11]. Nello scenario in cui è stata adottata la prospettiva del SSN italiano, questi costi dipendono dal livello di disabilità (EDSS) e dal trattamento con uno dei farmaci DMT di prima linea:

- nei pazienti con la forma SMSP e nei pazienti con la forma SMRR e livello EDSS > 7 (per i quali è stata assunta l'interruzione del trattamento con i DMT in studio) questi costi riguardano l'assistenza (ricoveri ospedalieri, prestazioni ambulatoriali, visite ed esami) e i trattamenti con i farmaci, esclusi i DMT (Tabella V);
- nei pazienti con la forma SMRR e livello EDSS < 7 (in trattamento con uno dei DMT in studio) questi costi riguardano soltanto le co-medie prescritte (Tabella V) perché i costi per la terapia DMT e per l'assistenza (somministrazione, monitoraggio, ecc.) sono computati nel modello in altre sezioni di calcolo e già precedentemente descritti. Per questo motivo, i costi relativi a questi pazienti risultano inferiori rispetto a quelli riportati nella pubblicazione di Karampampa.

Nello scenario in cui è stata adottata la prospettiva della società italiana (Tabella V), sono stati valorizzati, oltre ai costi diretti sanitari già descritti, anche i costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dovuta

	Prezzo ex-factory per confezione (€)	Fonte
Peg-IFN beta-1a 125 µg	892,43	[54]
IFN beta-1a 30 µg	790,17	[55,56]
IFN beta-1a 22 µg	764,36	[57,58]
IFN beta-1a 44 µg	1.027,75	[57,58]
GA 20 mg	769,30	[59]
IFN beta-1b 250 µg <sup>1</sup>	856,01	[60,61]
IFN beta-1b 250 µg <sup>2</sup>	856,02	[62]

**Tabella IV.** Prezzo ex-factory per confezione dei DMT inclusi nell'analisi economica. Il prezzo ex-factory per confezione non tiene conto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti nascosti definiti in sede negoziale obbligatori per le strutture pubbliche del SSN italiano

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

EDSS	Costi diretti sanitari (€)		Costi sociali (€)	
	SMRR	SMSP	SMRR	SMSP
0	201	5.331	1.344	9.427
1-1,5	201	5.331	1.344	9.427
2-2,5	201	5.331	1.344	9.427
3-3,5	636	18.894	12.483	50.453
4-4,5	636	18.894	12.483	50.453
5-5,5	636	18.894	12.483	50.453
6-6,5	636	18.894	12.483	50.453
7-7,5	5.708	9.589	34.119	74.537
8-8,5	5.708	9.589	34.119	74.537
9-9,5	5.708	9.589	34.119	74.537

**Tabella V.** Costi annuali di gestione routinaria. Elaborati da Karampampa, 2012 [11]

alla SM (giornate di lavoro perse, pensionamento anticipato) ed i costi diretti non sanitari come le cure informali (assistenza da parte di parenti e/o amici). I costi originali riportati nello studio di Karampampa e colleghi [11] (dati anno 2009) sono stati aggiornati a dicembre 2014 mediante l'indice ISTAT dei prezzi al consumo [66].

### Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata condotta al fine di valutare la robustezza dei risultati prodotti e l'impatto dell'incertezza dei dati utilizzati. In linea con le linee guida internazionali e la pratica corrente, l'analisi di sensibilità è stata sviluppata come analisi deterministica a una via e come analisi probabilistica. L'analisi di sensibilità deterministica a una via (*One-Way Sensitivity Analysis* – OWSA) è stata eseguita facendo variare separatamente ciascun parametro del modello. Ogni parametro è stato portato all'estremo inferiore e all'estremo superiore di un intervallo di incertezza ed è stato registrato il risultato della variazione sul rapporto di costo efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER). L'intervallo di incertezza è stato definito come l'intervallo di confidenza IC95%, quando disponibile, o come il  $\pm 10\%$  del valore di base. Soltanto i tassi di sconto dei costi e degli esiti sono stati fatti variare nell'intervallo 0-6%. Per quanto riguarda la ricaduta, la fonte del dato risulta piuttosto datata e nel frattempo la modalità di gestione delle ricadute nella pratica clinica si è modificata, riducendo sostanzialmente il numero delle ospedalizzazioni. Per tenere in considerazione questa potenziale debolezza del dato utilizzato, l'intervallo di variazione per il costo della ricaduta è stato esteso fino al -30% del valore di base. I risultati dell'analisi di sensibilità a una via sono stati rappresentati graficamente con un diagramma di tipo tornado.

L'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA) permette di analizzare simultaneamente l'impatto di varie fonti d'incertezza. L'analisi è stata eseguita assegnando ad ogni parametro del modello una distribuzione statistica di probabilità centrata sul valore base. Per i parametri RR di ricaduta e HR di progressione di disabilità la varianza della distribuzione è stata calcolata sulla base degli IC95% derivanti dalla network meta-analisi di Tolley e colleghi [31]. Per tutti gli altri parametri si è assunto un errore standard del 25% del valore base. Le distribuzioni usate sono state: Log-normale per le variabili cliniche (RR ricadute, HR progressione disabilità, incidenza di eventi avversi); Beta per tutte le probabilità e utilità; Gamma per tutti i costi. I risultati del-

la PSA sono stati analizzati in forma grafica sul piano della costo-efficacia e come curva di accettabilità della costo efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve* – CEAC).

## RISULTATI

### Risultati dell'analisi di costo-efficacia rispetto agli interferoni beta-1a. Caso base

Peginterferone beta-1a è risultato più efficace degli interferoni beta-1a sia in termini di sopravvivenza (19,94 LY scontati per peginterferone beta-1a vs 19,71; 19,73; 19,81 LY scontati per interferone beta-1a 30  $\mu$ g, interferone beta-1a 22  $\mu$ g e interferone beta-1a 44  $\mu$ g, rispettivamente), che di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (9,07 QALY scontati per peginterferone beta-1a vs 8,09; 8,19; 8,55 QALY scontati per interferone beta-1a 30  $\mu$ g, interferone beta-1a 22  $\mu$ g e interferone beta-1a 44  $\mu$ g, rispettivamente) (Tabella VI). Il costo diretto sanitario di gestione di un paziente trattato con peginterferone beta-1a è risultato inferiore rispetto a quello di un paziente trattato con interferone beta-1a 44  $\mu$ g (€ 233.091 vs € 254.547) (Tabella VII).

Il costo diretto sanitario di gestione di un paziente trattato con peginterferone beta-1a è risultato leggermente superiore rispetto a quello di un paziente trattato con interferone beta-1a 30  $\mu$ g o con interferone beta-1a 22  $\mu$ g

Outcome	Peg-IFN beta-1a 125 $\mu$ g	IFN beta-1a 30 $\mu$ g	IFN beta-1a 22 $\mu$ g	IFN beta-1a 44 $\mu$ g
LY	19,94	19,71	19,73	19,81
• peg-IFN beta-1a vs	-	0,23	0,22	0,13
QALY	9,07	8,09	8,19	8,55
• peg-IFN beta-1a vs	-	0,98	0,87	0,51

**Tabella VI.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia: LY/QALY, confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a

LY = Life Years; QALY = Quality Adjusted Life Years

Voce di costo (€)	Peg-IFN beta-1a 125 $\mu$ g	IFN beta-1a 30 $\mu$ g	IFN beta-1a 22 $\mu$ g	IFN beta-1a 44 $\mu$ g
Acquisizione farmaco + monitoraggio	113.095	92.599	93.241	129.261
Ricadute	8.789	9.331	9.078	8.768
Eventi avversi	102	153	107	150
Altri costi di gestione	111.107	120.152	119.651	116.368
Totale	233.091	222.235	222.077	254.547
• peg-IFN beta-1a vs	-	10.855	11.014	-21.456

**Tabella VII.** Risultati dell'analisi costo-efficacia: costi diretti sanitari, confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a

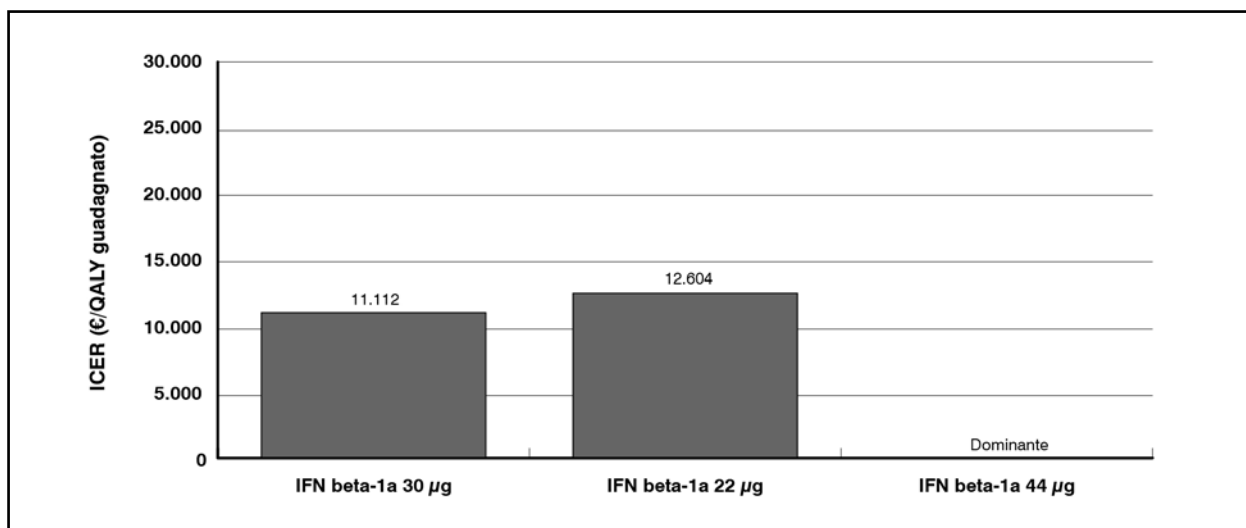


Figura 2. Risultati dell'analisi di costo-efficacia: ICER rispetto agli IFN beta-1a

(€ 233.091 vs € 222.235 e € 222.077) (Tabella VII). L'incremento del costo di acquisizione del farmaco + monitoraggio è parzialmente compensato dai minori costi di ricaduta, eventi avversi e gestione.

Peginterferone beta-1a è dominante, perché più efficace e meno costoso, rispetto a interferone beta-1a 44 µg (Figura 2). L'ICER di peginterferone beta-1a vs interferone beta-1a 30 µg e interferone beta-1a 22 µg è risultatorispettivamente pari a € 11.112 e € 12.604

per QALY guadagnato (Figura 2). In entrambi i casi l'ICER è al di sotto della soglia di accettabilità considerata (30.000-50.000 €/QALY guadagnato).

### Risultati dell'analisi di costo-efficacia rispetto agli altri DMT iniettabili di prima linea. Caso base

Peginterferone beta-1a è risultato maggiormente efficace rispetto agli interferoni beta-1b e a GA, sia in termini di sopravvivenza (LY) che di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (QALY) (Tabella VIII), con un costo diretto sanitario, di gestione del paziente in trattamento, leggermente superiore (Tabella IX). L'ICER di peginterferone beta-1a è risultato pari a € 10.580, € 16.702 e € 22.023 per QALY guadagnato vs interferone beta-1b 250 µg (Betaferon), interferone beta-1b 250 µg (Extavia) e GA 20 mg, rispettivamente (Figura 3). Anche in quest'analisi l'ICER è risultato in tutti i casi al di sotto della soglia di accettabilità considerata (30.000-50.000 €/QALY guadagnato).

### Analisi di sensibilità deterministica a una via rispetto agli interferoni beta-1a

È stata eseguita un'analisi di sensibilità deterministica ad una via su tutti i confronti. Poiché in alcuni casi i valori di ICER possono diventare negativi (incremento di costo e/o di QALY negativo) si è scelto di rappresentare l'analisi di sensitività sul beneficio monetario netto (*Net Monetary Benefit* – NMB), invece che sull'ICER. Il NMB è definito come la differenza fra il valore dei benefici ottenuti e il costo necessario per ottenerli, e può essere calcolato con la formula:

$$NMB = \Delta QALY \cdot WTP - \Delta Costo$$

Outcome	Peg-IFN beta-1a 125 µg	IFN beta-1b <sup>1</sup> 250 µg	IFN beta-1b <sup>2</sup> 250 µg	GA 20 mg
LY	19,94	19,68	19,68	19,68
• peg-IFN beta-1a vs	-	0,26	0,26	0,26
QALY	9,07	8,06	8,06	8,15
• peg-IFN beta-1a vs	-	1,01	1,01	0,92

Tabella VIII. Risultati dell'analisi di costo-efficacia: LY/QALY, confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1b e GA

LY = Life Years; QALY = Quality Adjusted Life Years

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

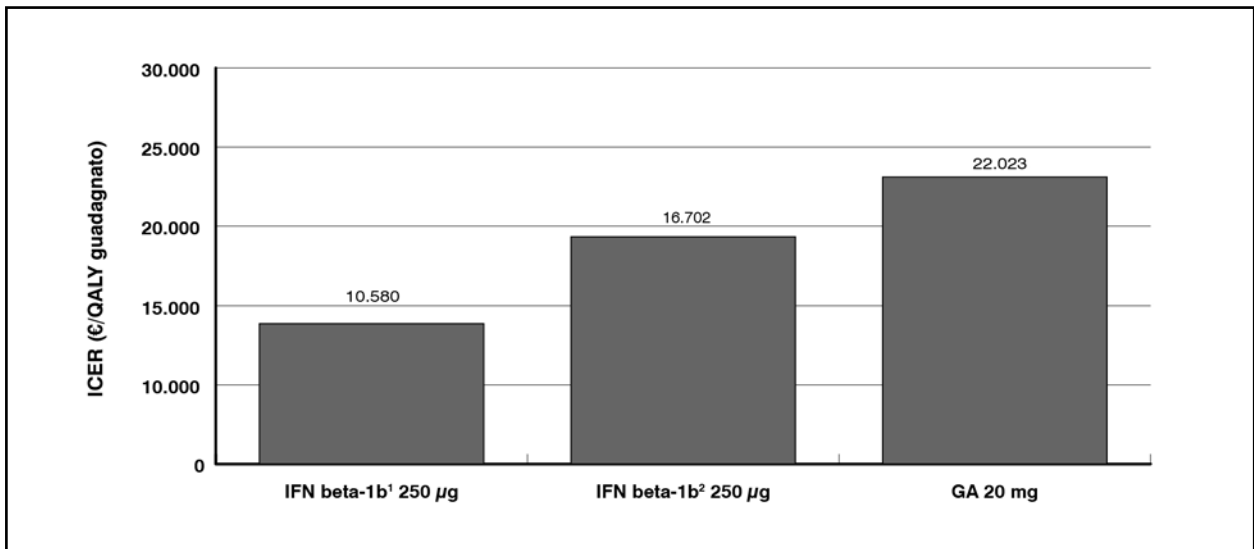
Voce di costo (€)	Peg-IFN beta-1a 125 µg	IFN beta-1b <sup>1</sup> 250 µg	IFN beta-1b <sup>2</sup> 250 µg	GA 20 mg
Acquisizione farmaco + monitoraggio	113.095	92.205	86.019	82.887
Ricadute	8.789	8.808	8.808	8.502
Eventi avversi	102	110	110	94
Altri costi di gestione	111.107	121.277	121.277	121.424
Totale	233.091	222.399	216.213	212.908
• peg-IFN beta-1a vs	-	10.691	16.877	20.183

Tabella IX. Risultati dell'analisi di costo-efficacia: costi diretti sanitari, confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1b e GA

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

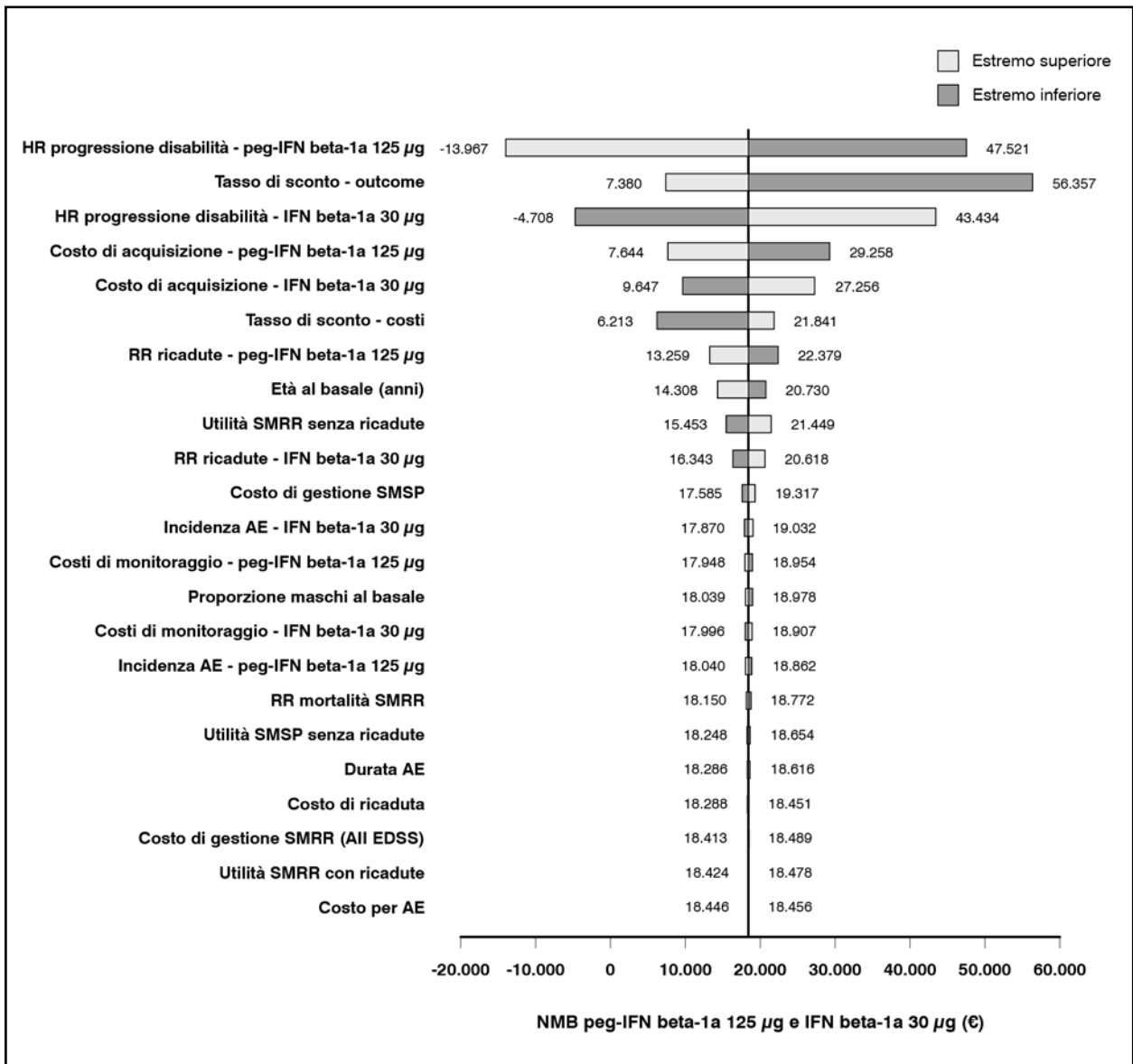




**Figura 3.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia: ICER vs IFN beta-1b e GA

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia



**Figura 4.** Risultati della OWSA, diagramma tornado dell'analisi di sensibilità ad una via. Caso peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 30 µg, ICER caso base = 11.112 €/QALY, (NMB = € 18.451)

dove WTP (*Willingness To Pay*) è la soglia di accettabilità del rapporto di costo-efficacia considerata nell'analisi. Se il NMB è positivo, il trattamento in studio è costo-efficace rispetto al comparatore, dato il valore di WTP. Tanto più il NMB è alto, tanto maggiore è la convenienza farmaco-economica del trattamento. Per l'analisi di sensibilità a una via è stato assunto un valore convenzionale di WTP pari a 30.000 €/QALY. I risultati dell'analisi sono riportati in forma di diagramma tornado per evidenziare i parametri che determinano un maggiore impatto sul NMB (e quindi sull'analisi di costo-efficacia).

In Figura 4 è riportata l'analisi per il confronto tra peginterferone beta-1a 125 µg e interferone beta-1a 30 µg, con un ICER pari a 11.112 €/QALY, corrispondente a un NMB

di € 18.451. I parametri che influenzano maggiormente il risultato di costo-efficacia sono gli *Hazard Ratio* (HR) di progressione della disabilità dei due comparatori e il tasso di sconto per gli outcome. Solo la variazione degli HR è in grado di determinare NMB negativi (per cui il rapporto incrementale di costo-efficacia risulterebbe maggiore di 30.000 €/QALY).

In Figura 5 è riportata l'analisi per il confronto tra peginterferone beta-1a 125 µg e interferone beta-1a 22 µg (ICER = 12.604 €/QALY, corrispondente a un NMB di € 15.202). Anche per questo confronto, i parametri che influenzano maggiormente il risultato di costo-efficacia sono gli HR di progressione della disabilità dei due comparatori.

In Figura 6 è riportata l'analisi per il confronto tra peginterferone beta-1a 125 µg e inter-

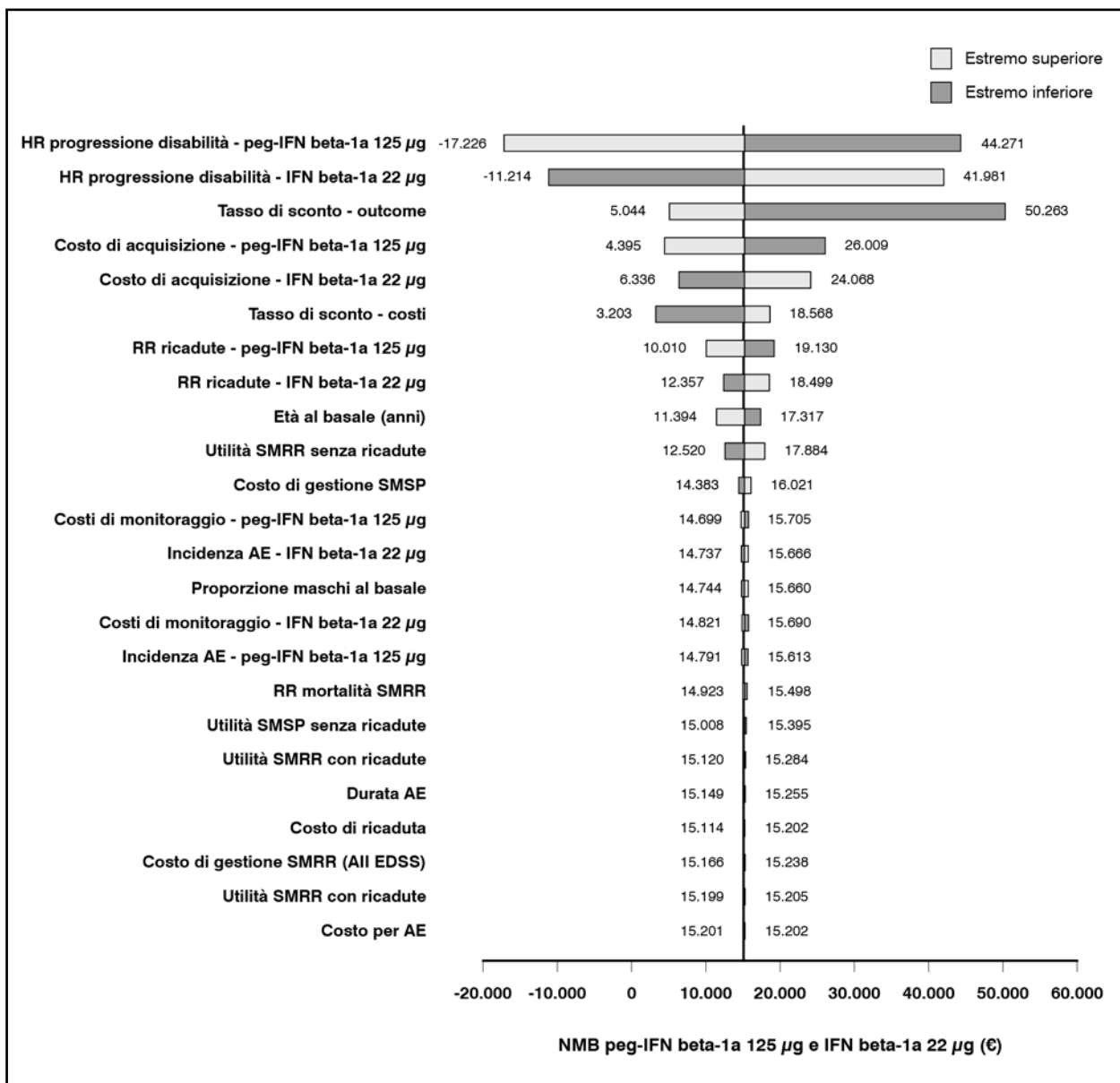
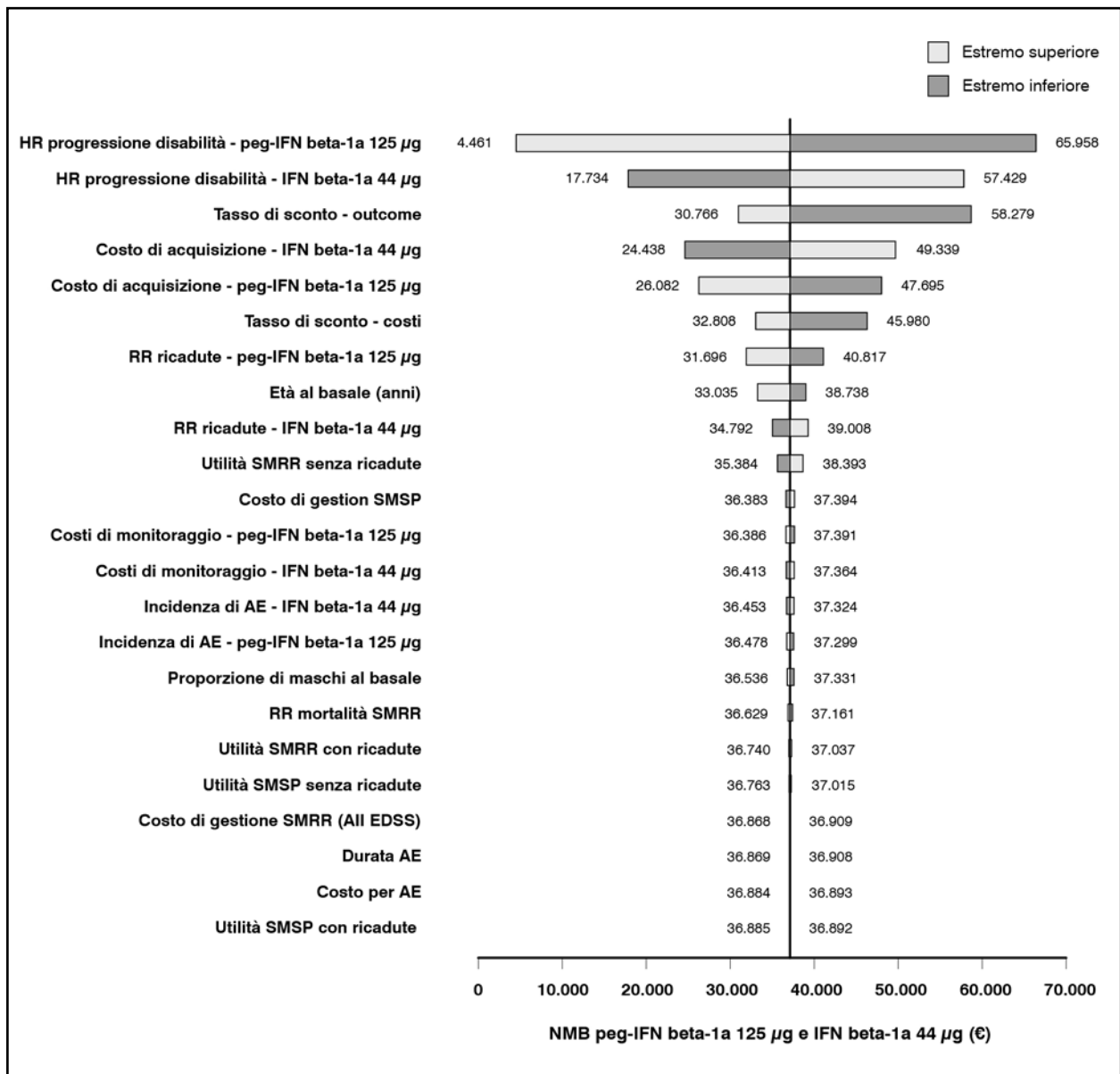


Figura 5. Risultati della OWSA, diagramma tornado dell'analisi di sensibilità ad una via. Caso peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 22 µg, ICER caso base = 12.604 €/QALY, (NMB = € 15.202)



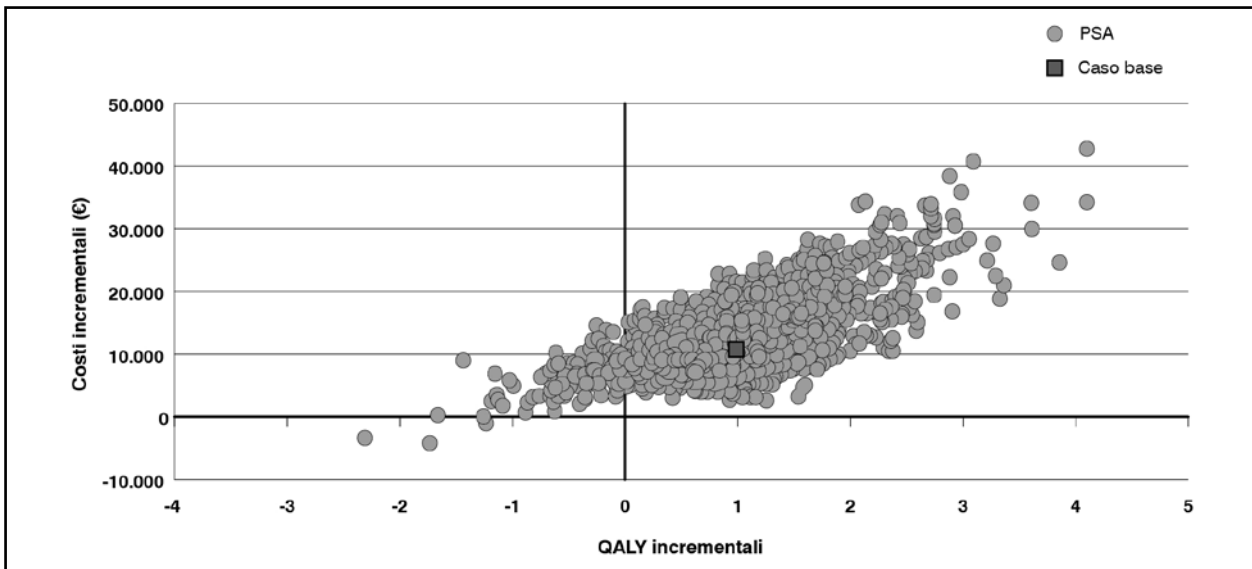
**Figura 6.** Risultati della OWSA, diagramma tornado dell'analisi di sensibilità ad una via. Caso peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 44 µg, ICER caso base peg-IFN dominante (NMB = € 36.889).

ferone beta-1a 44 µg (nel caso base peginterferone beta-1a 125 µg è risultato dominante, NMB = € 36.889). I parametri che influenzano maggiormente il risultato di costo-efficacia sono gli HR di progressione della disabilità dei due comparatori. Il valore del NMB rimane, comunque, sempre positivo, quindi in nessun caso il rapporto incrementale di costo-efficacia risulta superiore a 30.000 €/QALY.

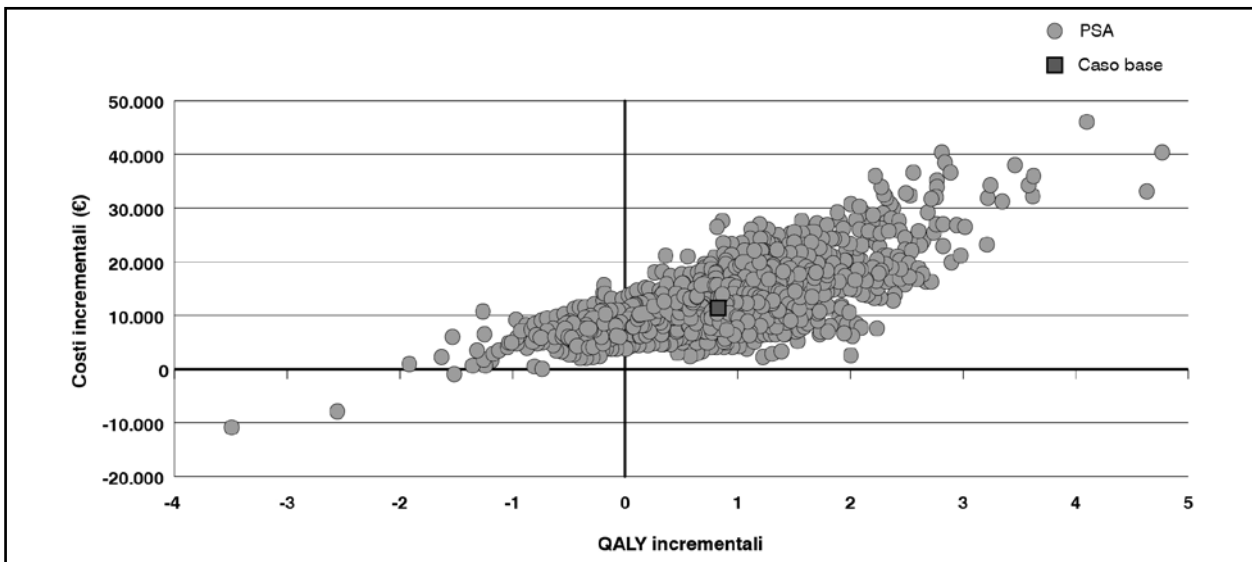
### Analisi di sensibilità probabilistica rispetto agli interferoni beta-1a

Nei grafici delle 1.000 iterazioni sul piano della costo-efficacia le nuvole di punti sono sufficientemente compatte intorno al valore centrale, dimostrando una buona stabilità dei dati del modello (Figura 7, Figura 8, Figura 9). È stata costruita la curva di accettabilità del rapporto di costo-efficacia (CEAC) che è una

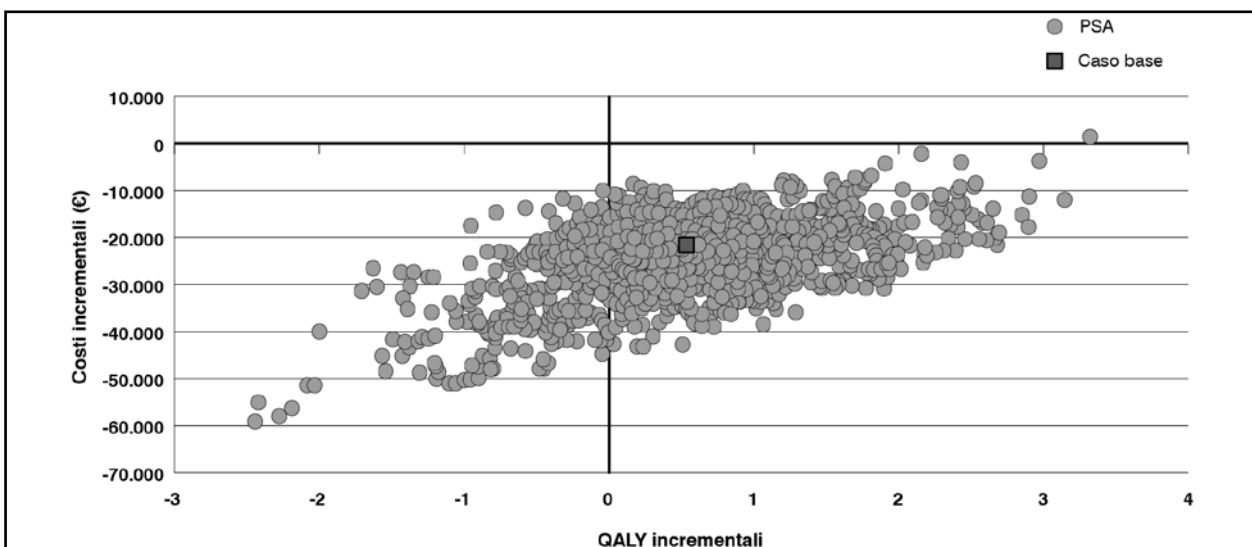
rappresentazione grafica della probabilità che un trattamento sia costo-efficace rispetto ad uno o più comparatori, per diversi valori di soglia del rapporto di costo-efficacia (*Willingness To Pay* – WTP). La CEAC del confronto peginterferone beta-1a vs interferone beta-1a 22 µg mostra che peginterferone beta-1a ha il 74,1% di probabilità di essere costo-efficace quando la WTP è 30.000 €/QALY guadagnato, e la probabilità di essere costo-efficace sale al 79,8% quando la WTP è 50.000 €/QALY guadagnato. La CEAC del confronto peginterferone beta-1a vs interferone beta-1a 30 µg mostra che peginterferone beta-1a ha il 79,7% di probabilità di essere costo-efficace quando la WTP è 30.000 €/QALY guadagnato, e la probabilità sale all'85,1% quando la WTP è 50.000 €/QALY guadagnato.



**Figura 7.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 30 µg (caso base: ICER 11.112 €/QALY)



**Figura 8.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 22 µg (caso base: ICER 12.604 €/QALY)



**Figura 9.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 44 µg. Caso base: peg-IFN beta-1a dominante

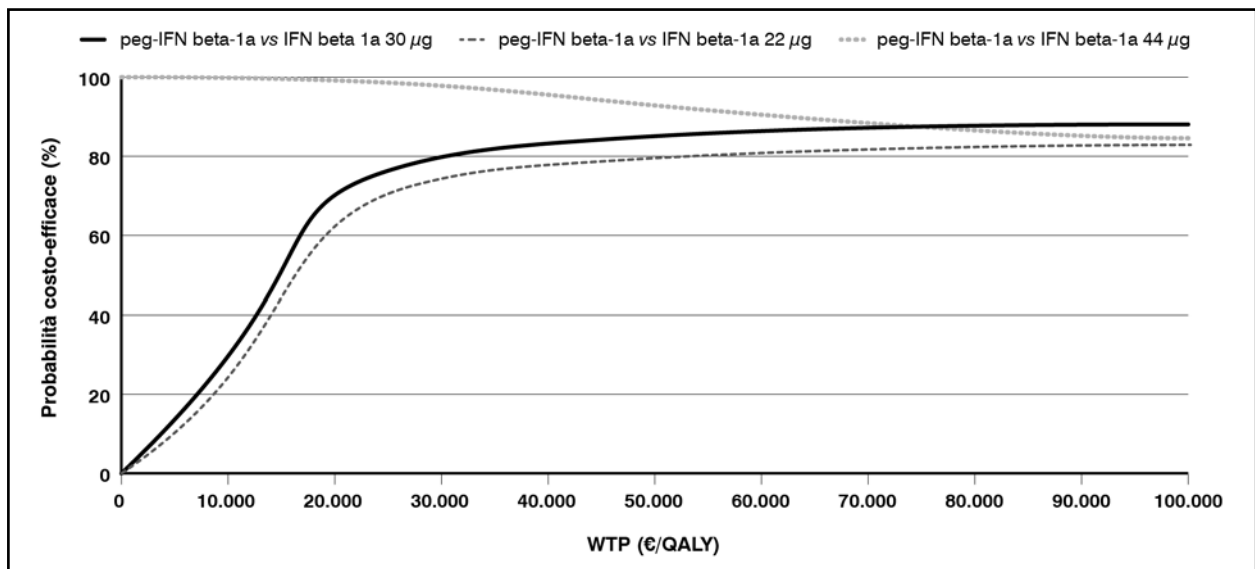


Figura 10. Risultati della PSA, Curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC). Confronto con gli IFN beta-1a

L'analisi di sensibilità probabilistica del confronto peginterferone beta-1a vs interferone beta-1a 44 µg indica che peginterferone beta-1a è dominante nel 76,2% dei casi e costo-efficace nel 97,6% quando la WTP è 30.000 €/QALY guadagnato. In Figura 10 è riportata la CEAC del confronto di peginterferone beta-1a rispetto ai 3 interferoni beta-1a.

#### Analisi di sensibilità rispetto agli altri DMT iniettabili di prima linea

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica ad una via vs gli altri DMT iniettabili di prima linea (interferone beta-1b e GA) sono in linea con quelli relativi al confronto vs interferoni beta-1a. Per quanto riguarda l'analisi di sensibilità probabilistica, la CEAC del con-

fronto con gli altri DMT iniettabili di prima linea mostra un trend simile a quello descritto per gli interferoni beta-1a con una probabilità per peginterferone beta-1a di essere costo-efficace compresa tra il 74,7% rispetto a GA, l'81,4% rispetto a interferone beta-1b 250 µg (Extavia) e l'87% rispetto a interferone beta-1b 250 µg (Betaferon) quando la WTP è pari a 50.000 €/QALY guadagnato (Figura 11).

#### Risultati dell'analisi di costo-efficacia nella prospettiva della società

I costi sociali di gestione di un paziente in trattamento con peginterferone beta-1a sono risultati minori rispetto a quelli di tutti i comparatori inclusi nell'analisi (Tabella X).

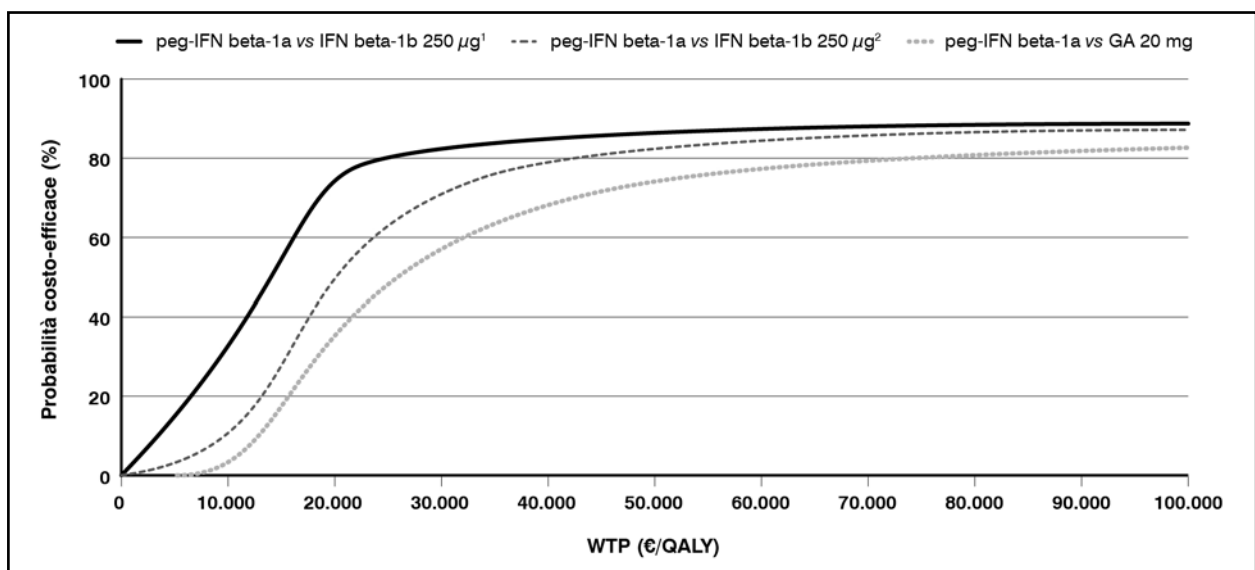


Figura 11. Risultati della PSA, curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC). Confronto con gli altri DMT iniettabili di prima linea (IFN beta-1b, GA)

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

	Peg-IFN beta-1a 125 µg	IFN beta-1a 30 µg	IFN beta-1a 22 µg	IFN beta-1a 44 µg	IFN beta-1b <sup>1</sup> 250 µg	IFN beta-1b <sup>2</sup> 250 µg	GA 20 mg
<b>Costi diretti sanitari (€)</b>							
Acquisizione farmaco + monitoraggio	113.095	92.599	93.241	129.261	92.205	86.019	82.887
Ricadute	8.789	9.331	9.078	8.768	8.808	8.808	8.502
Eventi avversi	102	153	107	150	110	110	94
Altri costi di gestione	111.107	120.152	119.651	116.368	121.277	121.277	121.424
<b>Costi diretti non sanitari e indiretti (€)</b>							
Ricadute	8.901	9.453	9.196	8.882	8.922	8.922	8.613
Altri costi di gestione	528.222	586.700	583.313	561.586	594.367	594.367	595.374
Totale	770.213	818.388	814.585	825.015	825.689	819.503	816.894
• peg-IFN beta-1a 125 µg vs		-48.175	-44.372	-54.801	-55.475	-49.289	-46.681

**Tabella X.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia nella prospettiva della società: dettaglio dei costi

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

Outcome	Peg-IFN beta-1a 125 µg	IFN beta-1a 30 µg	IFN beta-1a 22 µg	IFN beta-1a 44 µg	IFN beta-1b <sup>1</sup> 250 µg	IFN beta-1b <sup>2</sup> 250 µg	GA 20 mg
LY	19,94	19,71	19,73	19,81	19,68	19,68	19,68
QALY	9,07	8,09	8,19	8,55	8,06	8,06	8,15
Costi sociali (€)	770.213	818.388	814.585	825.015	825.689	819.503	816.894
ICER (peg-IFN beta-1a vs)		Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante

**Tabella XI.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia nella prospettiva della società italiana

LY = Life Years; QALY = Quality Adjusted Life Years

<sup>1</sup> Betaferon

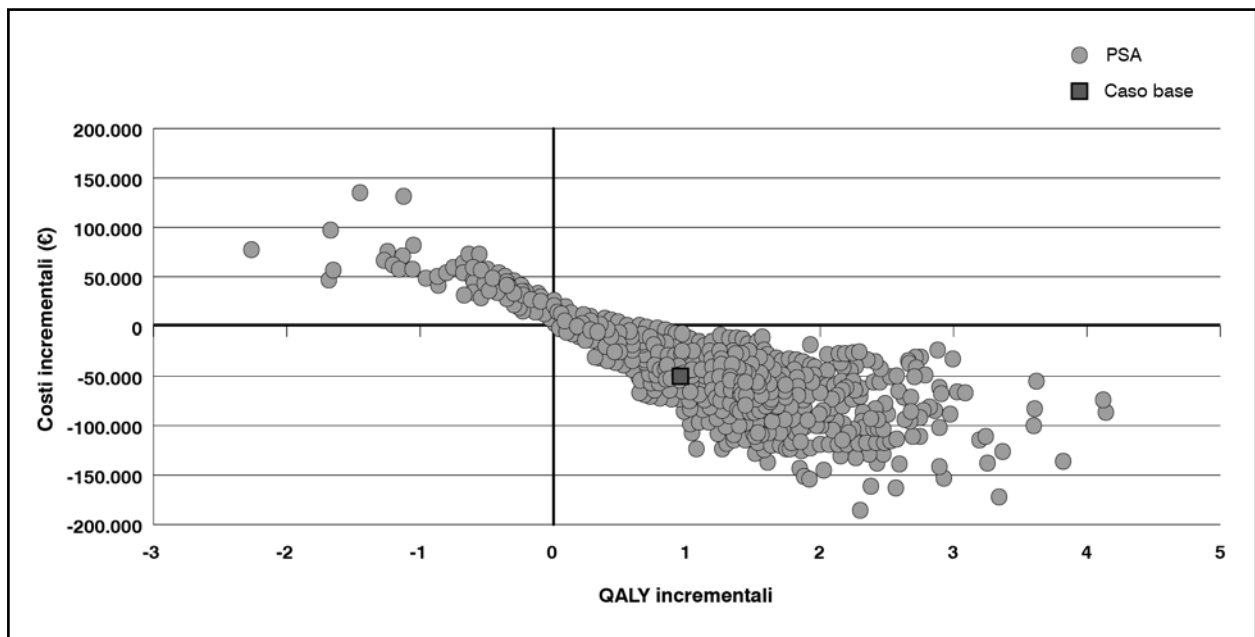
<sup>2</sup> Extavia

Peginterferone beta-1a è risultato, quindi, dominante rispetto a tutti i farmaci iniettabili di prima linea (interferoni beta-1a, interferoni beta-1b, GA) perché più efficace, sia in termini di sopravvivenza (LY) che di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (QALY), e con un costo sociale minore (Tabella XI).

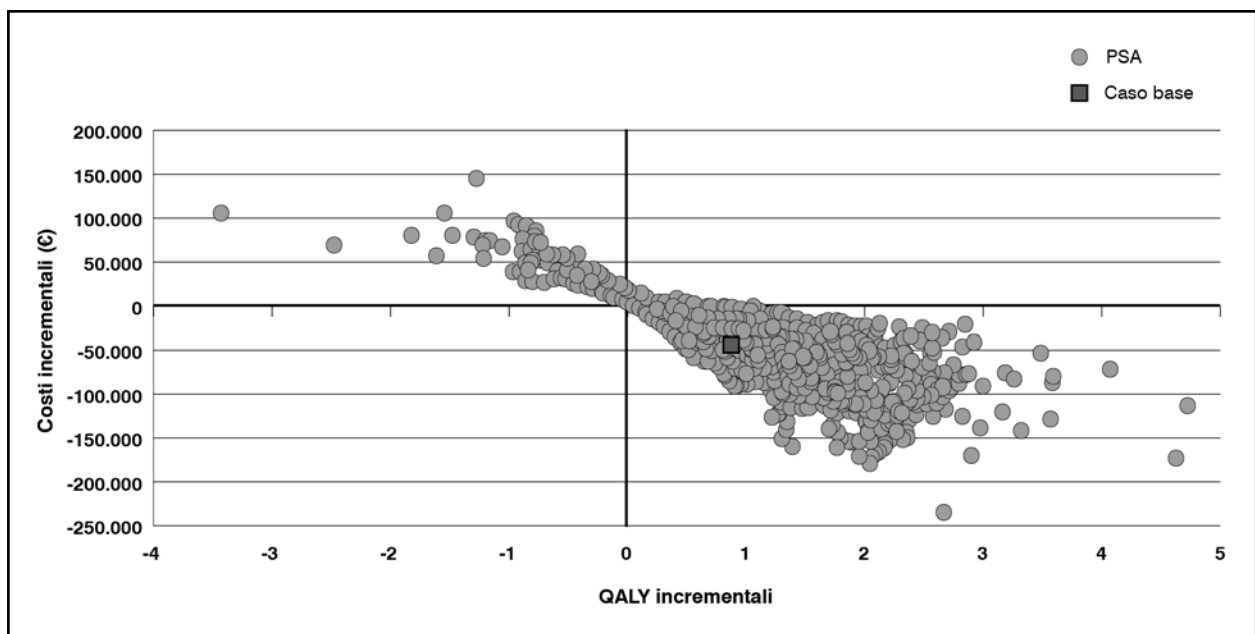
Anche per l'analisi di costo-efficacia condotta nella prospettiva della società è stata sviluppata l'analisi di sensibilità probabilistica per valutare la robustezza dei risultati ottenuti nel caso base. Nelle Figure 12-14 sono riportati i grafici delle 1.000 iterazioni della PSA nel piano della costo efficacia per il confronto peginterferone beta-1a rispetto agli interferoni beta-1a. Peginterferone beta-1a è risultato dominante nel 80,8% dei casi nel confronto con interferone beta-1a 30 µg, nel 77,2% dei casi nel confronto con interferone beta-1a 22 µg e nel 76,3% dei casi nel confronto con interferone beta-1a 44 µg. Inoltre, peginterferone beta-1a è dominante nel 85,8%, nel 81,2% e nel 76,9% dei casi nel confronto con interferone beta-1b 250 µg (Betaferon), interferone beta-1b 250 µg (Extavia) e GA 20 mg, rispettivamente.

## DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è stato quello di condurre una valutazione farmacoeconomica di peginterferone beta-1a nel trattamento della SMRR in Italia. A tale scopo è stata condotta un'analisi di costo-efficacia, mediante un modello di Markov, con orizzonte temporale lifetime. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano. In un ulteriore scenario, è stato esplorato il punto di vista della società italiana. La performance farmacoeconomica di peginterferone beta-1a è stata confrontata con quella degli interferoni beta-1a e delle altre terapie iniettabili di prima linea disponibili in Italia per il trattamento della SMRR (interferone beta-1b, GA). I risultati ottenuti nell'analisi del caso base, considerando la prospettiva del SSN italiano, hanno mostrato che peginterferone beta-1a è più efficace rispetto a tutti i comparatori considerati, sia in termini di sopravvivenza (LY) che di sopravvivenza pesata per la qualità della vita (QALY). Peginterferone beta-1a è risultato dominante (più efficace e meno costoso) rispetto a interferone beta-1a 44 µg e costo-efficace rispetto a tutti gli altri comparatori inclusi nell'analisi, con un ICER che è risultato al di sotto del limite inferiore



**Figura 12.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 30 µg nella prospettiva della società (caso base peg-IFN beta-1a dominante)

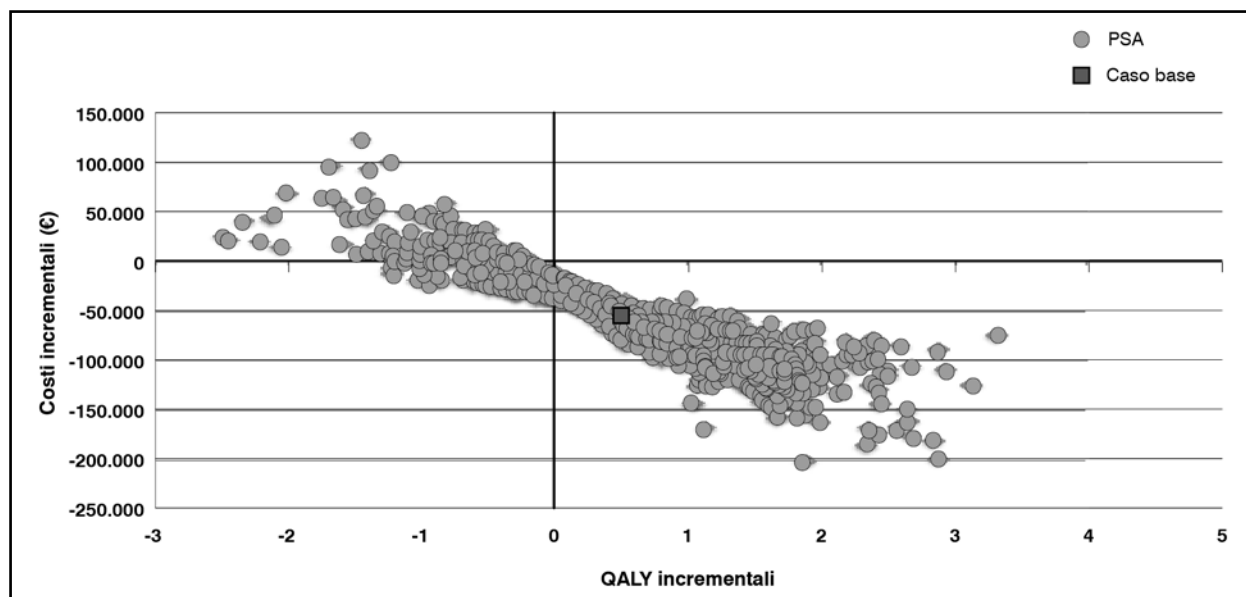


**Figura 13.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 22 µg nella prospettiva della società (caso base peg-IFN beta-1a dominante)

del range di valori della soglia di accettabilità considerata (30.000-50.000 €/QALY guadagnato). Sia l'analisi di sensibilità deterministica ad una via che l'analisi di sensibilità probabilistica hanno confermato l'affidabilità del trend di costo-efficacia osservato nell'analisi del caso base.

L'analisi condotta nella prospettiva della società italiana mostra che peginterferone beta-1a è dominante nei confronti di tutti i comparatori inclusi nell'analisi ed anche in questo caso l'analisi di sensibilità probabilistica conferma l'affidabilità dei risultati del caso base.

In un'analisi di costo efficacia, quando l'alternativa in studio risulta più efficace e più costosa dei comparatori, per poter interpretare i risultati è necessario potersi riferire ad una soglia di costo incrementale che sia considerata economicamente sostenibile e quindi accettabile. In Italia ad oggi non è stata ancora definita in modo ufficiale una soglia di accettabilità economica. Alcuni autori italiani hanno formulato delle proposte [68-70]. Inoltre, esistono soglie ufficiali utilizzate in altre nazioni [17] o soglie proposte da altri autori o organizzazioni [71,72]. Sulla base dei dati di lettera-



**Figura 14.** Risultati della PSA, grafico delle 1.000 iterazioni. Confronto peg-IFN beta-1a vs IFN beta-1a 44 µg nella prospettiva della società (caso base peg-IFN beta-1a dominante)

tura indicati, è stato considerato costo-efficace un valore di ICER inferiore o compreso nel range € 30.000-50.000.

Nonostante siano state condotte e pubblicate altre analisi per valutare la performance farmaco-economica dei farmaci disponibili per il trattamento della sclerosi multipla, a nostra conoscenza questa è una delle prime valutazioni che abbiano confrontato il peginterferone beta-1a agli altri farmaci iniettabili di prima linea e comunque la prima in Italia. In USA è stata condotta una valutazione di costo-efficacia di peginterferone beta-1a vs interferone beta-1a 44 µg e GA 20 mg nella prospettiva del terzo pagante presentata come poster al congresso dell'*Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP) che si è svolto a Boston nell'ottobre del 2014. L'analisi ha mostrato che peginterferone beta-1a ha un favorevole profilo di costo-efficacia rispetto ai comparatori, inclusi nella valutazione, per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR [73]. In Scozia è stata condotta una valutazione di costo-efficacia del peginterferone beta-1a vs interferone beta e GA nella prospettiva del SSN scozzese. L'analisi è stata presentata come poster al 18° congresso europeo dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) che si è svolto a Milano nel novembre del 2015. Peginterferone beta-1a è risultato dominante, perché più efficace e meno costoso, rispetto a interferone beta-1a 30 µg, interferone beta-1a 22 µg e interferone beta-1b, e costo-efficace (utilizzando una WTP di £ 20.000) rispetto a interferone beta-1a 44 µg e GA 20 mg [74]. Anche in Irlanda è stata condotta una valutazione di costo-efficacia del peginterferone

beta-1a vs interferone beta e GA nella prospettiva del payer. L'analisi è stata presentata come poster al 18° congresso europeo dell'I-SPOR (Milano, 2015). Peginterferone beta-1a è risultato dominante, perché più efficace e meno costoso, rispetto a tutte le altre terapie iniettive per il trattamento di prima linea della SMRR (interferone beta e GA) [75]. I risultati dell'analisi di costo-efficacia italiana sono, quindi, in linea con quelli ottenuti in USA, in Scozia ed in Irlanda.

Pur avendo condotto l'analisi sia nella prospettiva del SSN italiano che della società italiana, rimane la sensazione di non aver colto completamente tutte le caratteristiche che potrebbero rivelarsi elementi differenzianti per peginterferone beta-1a. L'analisi di costo-efficacia, infatti, non è riuscita a tener conto di alcuni fattori quali la frequenza di somministrazione ed il grado di immunogenicità. Peginterferone beta-1a è somministrato per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane. Considerando che il numero di somministrazioni mensili con i farmaci iniettabili di prima linea disponibili per il trattamento della SMRR in Italia è compresa fra un minimo di 4 ed un massimo di 28, peginterferone beta-1a è in grado di determinare una riduzione compresa fra il 50% e il 94% del numero di somministrazioni mensili. La riduzione della frequenza di somministrazione potrebbe tradursi in un miglioramento dell'aderenza al trattamento con conseguenti benefici clinici per il paziente ed economici per il Servizio Sanitario Nazionale italiano.

È stato, infatti, dimostrato in uno studio pubblicato precedentemente [76] che l'aderenza alle terapie per la SM determina una dimi-



nuzione dell'incidenza di ricadute e dei costi totali diretti e indiretti. In particolare, nello studio di Ivanova il confronto fra pazienti aderenti e non aderenti ha mostrato che, durante i 2 anni di osservazione, l'incidenza di ricadute gravi è significativamente minore nei pazienti aderenti (12,4% vs 19,9%,  $p < 0,013$ ), e anche i costi medi totali diretti ed indiretti sono significativamente minori negli stessi pazienti (\$ 14.095 vs \$ 16.638;  $p < 0,048$ ) [76]. Un altro elemento che caratterizza peginterferone beta-1a è la bassa immunogenicità dimostrata nello studio ADVANCE [13], dove si è evidenziata un'incidenza globale di anticorpi neutralizzanti (*Neutralizing Antibodies* – NAb) minore dell'1%. Un importante studio osservazionale italiano condotto su una coorte di 567 pazienti con SM trattati con interferoni beta [77] ha mostrato che la presenza dei NAb è associata a un incremento significativo dell'incidenza di ricadute (IRR = 1,38;  $p = 0,0247$ ), e a un decremento significativo del tempo alla prima ricaduta (IRR = 1,51;  $p = 0,0111$ ). Le conseguenze economiche di questo fenomeno sono state stimate in una valutazione che è stata presentata come poster al 18° congresso europeo dell'ISPOR (Milano, 2015). I risultati indicano che una minore immunogenicità si traduce anche in un minor impatto economico sia nella prospettiva del SSN che in quella della società. L'incremento annuale del costo di gestione di un paziente che sviluppa NAb è pari a € 1.111 nella prospettiva del SSN italiano e pari a € 3.100 nella prospettiva della società italiana [78].

Come spesso accade per le valutazioni farmacoeconomiche di nuovi trattamenti, la mancanza di evidenze pubblicate, prima dello sviluppo dell'analisi, ha impedito l'inclusione di simili dinamiche nel modello di costo-efficacia. Va comunque notato come l'assunzione di una pari e perfetta aderenza al trattamento per tutti i comparatori e il non aver considerato il diverso grado di immunogenicità degli interferoni beta, rappresentino un approccio conservativo nel contesto della presente analisi.

Anche questa valutazione, come tutte le analisi di proiezione economica, è affetta da alcune limitazioni, derivanti dall'aver adottato assunzioni, che, in quanto tali, potrebbero essere affette da incertezza. Il limite principale di questo modello è la mancanza di uno studio testa a testa che abbia confrontato peginterferone beta-1a alle alternative incluse nell'analisi. Come fonte dei dati clinici è stata utilizzata la network meta-analisi condotta da Tolley e colleghi e recentemente pubblicata [31]. Il numero di analisi di questo tipo pubblicate negli ultimi anni è aumentato in

modo esponenziale [79] ed il loro uso per la conduzione di valutazioni farmacoeconomiche è ormai consolidato [80].

Nella simulazione farmacoeconomica i trattamenti in studio esercitano il loro effetto, rispetto alla storia naturale della patologia, rallentando la progressione della disabilità ai livelli più gravi di EDSS nella forma SMRR e diminuendo l'incidenza delle ricadute. Queste grandezze, quantificate mediante l'RR di incidenza di ricadute e l'HR di progressione verso i livelli più alti di EDSS, derivano dalla network meta-analisi di Tolley che ha evidenziato la presenza di un trend favorevole a peginterferone beta-1a rispetto i comparatori, che non è risultato statisticamente significativo [31]. Per tenere in considerazione questa non significatività, l'intervallo di confidenza al 95% dei due parametri è stato ampiamente esplorato nelle analisi di sensibilità (deterministica ad una via e probabilistica).

Un altro limite di questa analisi è rappresentato dal fatto che il modello è limitato alla prima linea di trattamento e non è in grado di simulare eventuali trattamenti successivi. Ciò dipende dal fatto che non esistono linee guida italiane per il trattamento della SM che indichino un algoritmo terapeutico. Comunque, a nostra conoscenza, in letteratura è presente una sola valutazione economica che abbia utilizzato un modello farmacoeconomico in SM con un trattamento successivo al primo. La valutazione è stata condotta nella prospettiva della società USA e non include peginterferone beta-1a tra i farmaci in studio [81].

Un altro limite è rappresentato dal valore utilizzato per il costo della ricaduta nella prospettiva del SSN italiano. A nostra conoscenza non esiste in letteratura uno studio italiano che abbia valutato il costo diretto sanitario di gestione di una ricaduta. Per ovviare a questa mancanza il costo della ricaduta nella prospettiva del SSN è stato calcolato mediante un'elaborazione dal costo sociale stimato nello studio di Kobelt [2], come descritto nel capitolo dei dati economici. Inoltre, la fonte del dato non è molto recente e nel frattempo la modalità di gestione della ricaduta si è modificata in pratica clinica, con una riduzione del numero delle ricadute che genera una ospedalizzazione. Per tenere in considerazione questa potenziale debolezza del dato utilizzato, l'intervallo di variazione nell'analisi di sensibilità deterministica ad una via è stato esteso fino al -30% del valore di base.

La presente analisi non cattura effetti di soddisfazione/insoddisfazione del paziente o di incremento/decremento della qualità di vita associata all'uso di una terapia per il trattamento della SM rispetto ad un'altra. Per la mancanza di dati in letteratura, almeno a no-

stra conoscenza, le utilità utilizzate per valutare la qualità di vita non tengono conto delle possibili preferenze dei pazienti per i singoli farmaci. Le disutilità legate agli eventi avversi e la stima della durata dell'effetto derivano in parte dalla letteratura ed in parte da opinione di esperti. Nella simulazione sono stati considerati soltanto gli eventi avversi dovuti a peginterferone beta-1a verificatisi con un'incidenza  $\geq 5\%$  nello studio ADVANCE [13] e quelli che si sono verificati con un'incidenza  $\geq 3\%$  nel gruppo peginterferone beta-1a rispetto al gruppo placebo (anche se la totale incidenza è  $< 5\%$ ). Conservativamente anche per gli altri DMT inclusi nell'analisi economica sono stati considerati gli stessi eventi avversi. Considerata la bassa proporzione di eventi avversi seri verificatisi nello studio ADVANCE, nell'analisi economica sono stati inclusi soltanto gli eventi avversi non seri per tutti i farmaci in studio. Questa assunzione potrebbe aver determinato una leggera sotto-

stima del costo di gestione degli eventi avversi per tutti i farmaci inclusi nell'analisi.

## CONCLUSIONI

I risultati della presente analisi di costo-efficacia stimano che l'utilizzo di peginterferone beta-1a nel trattamento della SMRR in Italia costituisce un'alternativa efficace dal punto di vista clinico ed efficiente dal punto di vista economico, sia rispetto agli interferoni beta-1a sia rispetto agli altri trattamenti iniettabili di prima linea (gli interferoni beta-1b e GA) nella prospettiva del SSN italiano e della società italiana.

Questo risultato, unitamente a quanto emerso nell'analisi d'impatto sul budget [82], mostra come peginterferone beta-1a sia un'alternativa costo-efficace ed economicamente sostenibile nella prospettiva del SSN italiano e quindi rappresenti una valida opzione di trattamento per i pazienti affetti da SMRR in Italia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Amato MP, Battaglia MA, Caputo D, et al.; Mu. S. I. C. Study Group. The costs of multiple sclerosis: a cross-sectional, multicenter cost-of-illness study in Italy. *J Neurol* 2002; 249: 152-63; <http://dx.doi.org/10.1007/PL00007858>
2. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ*. 2006; 7 Suppl 2: S45-54; <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-006-0385-7>
3. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13: 700-22; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x>
4. AISM – Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Bilancio sociale AISM 2014. Disponibile online su: <http://bilancio.sociale.aism.it> (ultimo accesso novembre 2015)
5. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al.; CDBE2010 study group; European Brain Council. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012; 19: 155-62; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>
6. Naci H, Fleurence R, Birt J, et al. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2010; 28: 363-79; <http://dx.doi.org/10.2165/11532230-000000000-00000>
7. Ponzio M, Gerzeli S, Brichetto G, et al. Economic impact of multiple sclerosis in Italy: focus on rehabilitation costs. *Neurol Sci* 2015; 36: 227-34; <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-014-1925-z>
8. Berto P, Amato MP, Bellantonio P, et al. The direct cost of patients with multiple sclerosis: a survey from Italian MS centres. *Neurol Sci* 2011; 32: 1035-41; <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0578-4>
9. Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci* 2011; 32: 787-94; <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-011-0499-2>
10. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ* 2006; 7 Suppl 2: S5-13; <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-006-0365-y>
11. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012; 18(2 Suppl): 29-34; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512441566c>
12. Steinberg S, Faris R, Chang C, et al. Impact of Adherence to Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89-100; <http://dx.doi.org/10.2165/11533330-000000000-00000>
13. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657-65; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
14. Newsome SD, Sperling B, Liu S, et al. Peginterferon Beta-1a Dosed Every 2 Weeks Maintained Efficacy Over 3 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. P1098. 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Barcellona, 2015

15. Fantelli V, van de Vooren K, Garattini L, Budget Impact Analysis: stato dell'arte in letteratura e proposta per una definizione in Italia. QF 2011; 15. Disponibile su: <http://www.quadernidifarmacoeconomia.com/archivio-qb/qf15/237-n15-valeco.html> (ultimo accesso novembre 2015)
16. Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. Cost-Effectiveness Analyses of Natalizumab (Tysabri®) Compared with Other Disease-Modifying Therapies for People with Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 617-27; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826070-00008>
17. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword> (ultimo accesso maggio 2015)
18. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; 5: 580-3
19. London Health Science Centre, Ontario, Canada
20. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-28
21. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46; <http://dx.doi.org/10.1093/brain/112.1.133>
22. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129(Pt 3): 584-94; <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh721>
23. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-39
24. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance [TA32], 2002. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA32>
25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance [TA127], 2007. Disponibile su: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA127> (ultimo accesso maggio 2015)
26. Orme M, Kerrigan J, Tyas D, et al. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value Health* 2007; 10: 54-60; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x>
27. Tyas D, Kerrigan J, Russell N, et al. The distribution of the cost of multiple sclerosis in the UK: how do costs vary by illness severity? *Value Health* 2007; 10: 386-9; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00192.x>
28. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 248-66; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1982.tb03084.x>
29. ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione generale italiana. Anno 2012. Disponibile su: <http://demo.istat.it> (ultimo accesso novembre 2015)
30. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997; 29: 101-6
31. Tolley K, Hutchinson M, You X, et al. A Network Meta-Analysis of Efficacy and Evaluation of Safety of Subcutaneous Pegylated Interferon Beta-1a versus Other Injectable Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *PLoS One* 2015; 10: e0127960; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127960>
32. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al.; CombiRx Investigators. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 327-40; <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23863>
33. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics* 2007; 29: 2031-48; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.025>
34. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al.; Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002; 359: 1453-60; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08430-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08430-1)
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
36. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94; <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410390304>
37. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M, et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2012; 18: 418-24; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510394702>

38. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 283-7; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00585.x>
39. Ebers G; PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon  $\beta$ -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon (beta)-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
40. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al.; REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology* 2008; 7: 903-14; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70200-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70200-X)
41. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J, et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-83; <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000345970.73354.17>
42. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al; BEYOND Study Group. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology* 2009; 8: 889-97; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70226-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70226-1)
43. Sibley WA. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277-85; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
44. Knobler RL, Greenstein JI, Johnson KP, et al. Systemic recombinant human interferon-beta treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: pilot study analysis and six-year follow-up. *J Interferon Res* 1993; 13: 333-40; <http://dx.doi.org/10.1089/jir.1993.13.333>
45. Wroe SJ. Effects of dose titration on tolerability and efficacy of interferon beta-1b in people with multiple sclerosis. *J Int Med Res* 2005; 33: 309-18; <http://dx.doi.org/10.1177/147323000503300306>
46. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
47. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
48. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7; <http://dx.doi.org/10.1002/ana.64>
49. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-14; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198708133170703>
50. Parsons S, Carnes D, Pincus T, et al. Measuring troublesomeness of chronic pain by location. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 34
51. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management. NICE guidelines [CG90], 2009. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (ultimo accesso maggio 2015)
52. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG61], 2008. Disponibile su: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg61> (ultimo accesso maggio 2015)
53. van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, et al. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS One* 2011; 6: e17030; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017030>
54. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 15 giugno 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Plegri-dy» (peginterferone beta-1a), ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 (Determina n. 767/2015). GU Serie Generale n.148 del 29-6-2015
55. Ministero Della Salute. Decreto 23 dicembre 2003. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Avonex» - interferone beta 1A autorizzata con procedura centralizzata europea. (Decreto /C/N.257/2003). GU n.11 del 15-1-2004
56. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 8 novembre 2011. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale AVONEX (interferone beta 1A) (Determinazione/C n. 2699/2011). GU Serie Generale n.272 del 22-11-2011

57. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 21 luglio 2009. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano «Rebif» (Determinazione 299/2009) (09A09243). GU n.196 del 25-8-2009 - Suppl. Ordinario n. 154
58. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 14 novembre 2011. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Rebif (interferone beta-1a) (Determinazione/C 2729/2011) (11A15146). GU n.274 del 24-11-2011
59. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato. Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Copaxone». GU Serie Generale n.106 del 9-5-2005
60. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 13 novembre 2007. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita di nuove confezioni del medicinale «Betaferon» (interferone beta 1 b) autorizzate con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea (Determinazione/C n. 174/2007). GU n.279 del 30-11-2007 - Suppl. Ordinario n. 250
61. Ministero Della Sanità. Decreto 3 maggio 2000. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale "Betaferon". (Decreto n. 103/2000). GU n.127 del 2-6-2000
62. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 9 marzo 2009. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Extavia» (interferone beta - 1b). (Determinazione n. 262/2009). GU n.66 del 20-3-2009
63. Gruppo Neurologi Sclerosi Multipla della Regione Emilia-Romagna e CREVIF — Centro Regionale Valutazione e Informazione sui Farmaci. Percorso Regionale (Emilia-Romagna) di Diagnosi e Terapia della Sclerosi Multipla. Regione Emilia-Romagna, 2011. Disponibile online su: [http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/128\\_sclerosi\\_multipla.pdf](http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/128_sclerosi_multipla.pdf) (ultimo accesso novembre 2015)
64. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Sclerosi Multipla – Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta 13.11.2014, n. 386
65. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale (13A00528). GU Serie Generale n.23 del 28-1-2013 - Suppl. Ordinario n. 8
66. ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per famiglie operai e impiegati. Disponibile su: <http://rivaluta.istat.it> (ultimo accesso novembre 2015)
67. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e Percorsi terapeutici* 2003; 4: 109-14
68. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93
69. Lucioni C, Ravasio R. Come valutare i risultati di uno studio farmacoeconomico? *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2004; 6: 121-30
70. Messori A, Santarlaschi B, Trippoli S. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2003; 5: 53-67
71. Jönsson B. Changing health environment: The challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl. 4): S5-S10; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200422004-00003>
72. World Health Organization (WHO). Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). Disponibile su: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/)
73. Hernandez L, Guo S, Kinter E, et al. Cost-effectiveness Analysis of Peginterferon Beta-1a Compared with Other Disease-modifying Therapies in the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in the United States. AMCP 2014 Nexus Meeting. Boston, 2014
74. Hernandez L, Guo S, Toro-Diaz H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Peginterferon Beta-1a in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Ireland. *Value Health* 2015; 18: A756; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2460>
75. Hernandez L, Guo S, Toro-Diaz H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Peginterferon Beta-1a in the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Scotland. *Value Health* 2015; 18: A756; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2933>
76. Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ* 2012; 15: 601-9; <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2012.667027>
77. Paolicelli D, D'Onghia M, Pellegrini F, et al. The impact of neutralizing antibodies on the risk of disease worsening in interferon b–treated relapsing multiple sclerosis: a 5 year post-marketing study. *J Neurol* 2013; 260: 1562-8; <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6829-3>

78. Paolicelli D, Iannazzo S, Santoni L, et al. The Cost of Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Who Develop Neutralising Antibodies While Treated With Interferon Beta. ISPOR. Milano, 2015
79. Lee AW. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 138-43; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.07.014>
80. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011; 14: 417-28; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.002>
81. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost Effectiveness of Fingolimod, Teriflunomide, Dimethyl Fumarate and Intramuscular Interferon-b1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29: 71-81; <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x>
82. Iannazzo S, Santoni L, Saleri C, et al. Budget impact analysis for peginterferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis in Italy. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways* 2016; 17(Suppl 2): 37-48; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i2S.1231>

## APPENDICE – COSTO DEL MONITORAGGIO

I costi annuali per il monitoraggio sono stati calcolati sulla base della stima delle risorse sanitarie necessarie per la gestione dei pa-

zienti con SMRR in trattamento con interferoni beta o glatiramer acetato. Per peginterferone beta-1a si è assunto lo stesso consumo di risorse sanitarie associato all'impiego degli interferoni beta non pegilati. Il consumo di risorse durante il primo anno di trattamento e

Risorsa sanitaria	Costo (€)											
	Pre-terapia	Mese										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RMN	247,50		247,50							247,50		
Visita neurologica	20,66		20,66			20,66						
Esami ematici	5,43	5,43	5,43			5,43						
Esame epatici	4,58	4,58	4,58			4,58						
Esame urine	2,17	2,17	2,17			2,17						
RX torace	15,49					15,49						

Risorsa sanitaria	Costo (€)												
	Mese												
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
RMN									247,50				
Visita neurologica	20,66					20,66							20,66
Esami ematici	5,43					5,43							5,43
Esame epatici	4,58					4,58							4,58
Esame urine	2,17					2,17							2,17
RX torace	15,49												

**Tabella IA.** Risorse sanitarie stimate per il monitoraggio dei pazienti con SMRR trattati con glatiramer acetato. In corrispondenza di ogni gruppo di esami è riportata la tariffa risultante in Euro [65]

Risorsa sanitaria	Costo (€)											
	Pre-terapia	Mese										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
RMN	247,50		247,50							247,50		
Visita neurologica	20,66		20,66			20,66						
Esami ematici	3,17	3,17	11,72			11,72						
Esame epatici	5,62	5,62	5,62			5,62						
Esami ormonali	35,69	35,69	35,69			35,69						
Esame urine	2,17	2,17	2,17			2,17						

Risorsa sanitaria	Costo (€)												
	Mese												
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
RMN									247,50				
Visita neurologica	20,66					20,66							20,66
Esami ematici	11,72					11,72							11,72
Esame epatici	5,62					5,62							5,62
Esami ormonali	35,69					35,69							35,69
Esame urine	2,17					2,17							2,17

**Tabella IIA.** Risorse sanitarie stimate per il monitoraggio dei pazienti con SMRR trattati con IFN beta. In corrispondenza di ogni gruppo di esami è riportata la tariffa risultante in Euro [65]

Descrizione	Codice	Tariffa (€)
<b>Risonanza magnetica</b>		
Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) del cervello e del tronco encefalico, senza e con contrasto	88.91.2	247,50
Visita neurologica	89.13	20,66
<b>Esami ematici</b>		
Emocromo (Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.)	90.62.2	3,17
Creatinina [S/U/dU/La]	90.16.3	1,13
Urea [S/P/U/dU]	90.44.1	1,13
Velocità di sedimentazione delle emazie (VES)	90.82.5	1,95
Glucosio [S/P/U/dU/La]	90.27.1	1,17
Sodio [S/U/dU/(Sg)Er]	90.40.4	1,02
Potassio [S/U/dU/(Sg)Er]	90.37.4	1,02
Calcio totale [S/U/dU]	90.11.4	1,13
<b>Esami ematici per il monitoraggio della funzionalità epatica</b>		
Bilirubina totale e frazionata	90.10.5	1,41
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) [S]	90.09.2	1,04
Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) [S/U]	90.04.5	1,00
Fosfatasi alcalina	90.23.5	1,04
Gamma glutamil transpeptidasi (gamma GT) [S/U]	90.25.5	1,13
<b>Esami ormonali</b>		
Tiroxina libera (FT4)	90.42.3	6,36
Tireotropina (TSH)	90.42.1	5,46
Anticorpi anti microsomi (AbTMS) o anti tireoperossidasi (AbTPO)	90.51.4	11,30
Anticorpi anti tireoglobulina (AbTg)	90.54.4	12,57
<b>Altro</b>		
Urine esame chimico fisico e microscopico	90.44.3	2,17
Radiografia del torace di routine, NAS	87.44.1	15,49

**Tabella IIIA.** Dettaglio del calcolo della tariffa complessiva per ogni risorsa secondo le tariffe ministeriali nazionali vigenti [65]

nei successivi (assunti identici dal secondo in avanti) è stato stimato sulla base del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale nella SM della Regione Emilia-Romagna [63] e della Regione Lazio [64].

Lo schema delle risorse sanitarie stimate è riportato in Tabella IA e Tabella IIA.

Il costo di monitoraggio per paziente nel primo e negli anni successivi è stato quantificato sulla base del consumo stimato delle risorse sanitarie valorizzato secondo le tariffe ministeriali nazionali vigenti [65] ed ammonta a € 1.084,04 nel primo anno e € 399,22 negli anni successivi per gli interferoni beta e a € 932,51 nel primo anno e € 313,18 negli anni successivi per GA.

Di seguito e in Tabella IIIA sono riportati i dettagli dei costi unitari delle risorse sanitarie indicate in Tabella IA e in Tabella IIA.

- Risonanza magnetica nucleare (RMN) e visita neurologica: la RMN è indicata in pre-terapia, dopo 3 mesi (al 3° mese), dopo 6 mesi (al 9° mese), dopo 12 mesi. Si continua con una RMN ogni 12 mesi.

- Esami ematici: per GA sono previsti soltanto i primi 3 esami (emocromo, creatinina, urea). Per gli interferoni beta è previsto l'emocromo in pre-terapia e al mese 1 e tutti gli esami indicati in Tabella IIIA dal mese 3 in avanti.

- Esami ematici per il monitoraggio della funzionalità epatica: per gli interferoni beta sono previsti tutti gli esami indicati in Tabella IIIA. L'esame aspartato aminotransferasi (codice 90.09.2) non è previsto per il monitoraggio di GA.

- Esami ormonali: sono previsti per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con interferone beta ma non sono previsti per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con GA.

- Esame urine e radiografia del torace: la radiografia del torace è prevista per il monitoraggio dei pazienti in trattamento con GA, ma non è prevista per il monitoraggio di pazienti in trattamento con interferone beta.



**Il presente supplemento è stato sottoposto a processo di peer-review**

**Conflitto di interessi**

- SI ha ricevuto fee di consulenza da Biogen Italia per la conduzione delle analisi
- DC è un membro di Advisory Board di Bayer Schering, Biogen, Merck-Serono, Teva e ha ricevuto onorari per attività di relatore o fee di consulenza da Almirall, Bayer Schering, Biogen, Genzyme, GW Pharmaceuticals, Merck Serono, Novartis, Sanofi-Aventis, Teva. È inoltre il principal investigator in trial clinici per Bayer Schering, Biogen, Novartis, Merck Serono, Sanofi-Aventis, Teva
- PLC ha ricevuto grant di ricerca, contributi e fee da Abbvie, Almirall, Amgen, A.C.R.A.F. – Angelini, Astellas, Astra Zeneca, Baxter, Bayer, Biogen, BioMarine, Bristol Mayers Squibb, Celgene, Chiesi, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Grunenthal, GSK, Hospira, Lundbeck, LeoPharma, Merck Serono, MSD, Menarini, Mundipharma, Novartis Consumer Health, Novartis Pharma, Otsuka, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Sigma Tau, Takeda, Zambon
- LG ha ricevuto fee di consulenza da Biogen Italia
- LS, CS, EP, GV sono dipendenti di Biogen Italia