

# Valutazione dell'impatto economico di peginterferone beta-1a nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente in Italia

Budget impact analysis for peginterferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis in Italy

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>, Diego Centonze<sup>3</sup>, Pier Luigi Canonico<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Centro Sclerosi Multipla, Università Tor Vergata, Roma, Italia ed Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli (IS), Italia

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Peginterferon beta-1a, injected every two weeks, is the first approved pegylated interferon beta-1a for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). The objective of this analysis was to estimate the economic impact due to the introduction of peginterferon beta-1a in Italy.

**METHODS:** This analysis was conducted with a three-year time horizon with the support of a simple decision-analytic model adopting the perspective of the Italian National Healthcare Service (NHS). Healthcare costs sustained by the Italian NHS to manage the RRMS population (drug treatment, monitoring, relapse management, adverse events management) were calculated over 3 years and compared in two scenarios: the base scenario where interferons-beta and glatiramer acetate (GA) are used to treat RRMS patients, and an alternative scenario where peginterferon beta-1a can also be used to treat RRMS patients. The target population was approximately 35,500, 37,500 and 39,500 patients at year 1, 2 and 3 respectively, based on the published literature and market data. The efficacy of treatments was simulated as a reduction of relapse rates and was derived from a Network Meta-analysis. Unit costs were based on current prices and tariffs, and the published literature. A one-way sensitivity analysis was developed.

**RESULTS:** According to current price and described assumptions, it was estimated that the introduction of peginterferon beta-1a would result in a decrease of total costs when compared with the base scenario. The cost in the base scenario was estimated to be approximately € 321.5, € 339.7 and € 357.8 million in years 1, 2, and 3, respectively. In the alternative scenario, the same costs resulted in about € 321.1, € 338.6 and € 356.2 million, respectively. The cumulative budget impact over three years period was approximately a cost saving of € 3.1 million (about 0.3% saving).

**CONCLUSION:** The adoption of peginterferon beta-1a for the treatment of RRMS would be viewed as economically sustainable by the Italian NHS.

## Keywords

*Budget Impact Analysis; Peginterferon beta-1a; Multiple Sclerosis*

## INTRODUZIONE

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica infiammatoria del sistema nervoso centrale che si stima affligga circa 2,3 milioni di persone nel mondo, di cui circa 600.000 in Europa e 75.000 in Italia [1,2]. Uno studio di Pugliatti e colleghi [3], condotto analizzando i dati di pazienti con SM in diversi paesi

europei, ha riportato una stima di prevalenza europea superiore a 90 casi per 100.000 abitanti, con alti valori in Scandinavia e Regno Unito. In Italia le stime di prevalenza della SM sono variabili da 53 a 92 casi per 100.000 abitanti [4-8], con stime più elevate in Sardegna, dove sono stati registrati valori pari a 144-152 casi per 100.000 abitanti [9,10]. La

## 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.

più alta prevalenza della malattia si riscontra nella fascia d'età giovane-adulta, compresa tra 25 e 54 anni [11], e nelle donne che risultano colpite con incidenza circa doppia rispetto agli uomini [3]. L'incidenza corrente di SM in Italia è stimata in circa 2.000 casi l'anno [2]. La forma più comune di sclerosi multipla è la recidivante remittente (SMRR), che colpisce circa il 65% dei pazienti prevalenti con SM [12] ed è caratterizzata da presenza di ricadute intervallate da periodi di remissione.

La SM è una malattia con considerevoli conseguenze economiche. La stima del costo totale della malattia è di circa € 14,6 miliardi in Europa nel 2010 (l'1,8% dei costi totali dovuti ai disordini neurologici) [13]. Il costo sociale annuale in Italia è pari a circa € 2,7 miliardi [2]. L'esordio nella fase giovane-adulta, la cronicità e l'incremento della severità, con maggiore disabilità e presenza di ricadute, incidono sui costi totali. In Italia il costo medio stimato per paziente-anno nella prospettiva della società è pari a circa € 38.000. Il costo 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 circa € 63.000 nei pazienti con disabilità severa (EDSS  $\geq$  7) [14]. I costi diretti sanitari (fra cui: ospedalizzazioni, diagnostica, test di laboratorio, visite, farmaci) rappresentano circa il 29%, i costi indiretti (perdita di produttività: assenza dal lavoro, pensionamento anticipato) circa il 29% ed i costi diretti non sanitari (fra cui: assistenza da parte di parenti e/o amici, modifiche strutturali all'abitazione e/o all'autovettura, trasporto, sedia a rotelle, ausili per la deambulazione) circa il 42% dei costi sociali della sclerosi multipla [15].

Diverse sono le terapie in grado di modificare il decorso della malattia (*Disease Modifying Therapies* – DMT) riducendo il numero delle ricadute e rallentando la progressione della disabilità. 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 (Copaxone<sup>®</sup>) sono fra i DMT utilizzati in Italia per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da SMRR. Il glatiramer acetato e gli interferoni beta sono farmaci iniettabili, per via sottocutanea o intramuscolare, che richiedono una frequenza di somministrazione che varia da una volta al giorno a una volta a settimana. La frequenza di somministrazione può essere associata a una diversa aderenza alla terapia da parte dei pazienti. La riduzione dell'aderenza al trattamento determina una ridotta efficacia e una peggiore prognosi per il paziente [16].

Peginterferone beta-1a (Plegridy<sup>®</sup>) è il primo interferone beta-1a pegilato, con frequenza

di somministrazione di una iniezione sottocutanea ogni due settimane. Gli studi di fase I hanno mostrato un'emivita di peginterferone beta-1a circa due volte maggiore rispetto all'interferone beta-1a non pegilato [17], e ciò determina la necessità di una minore frequenza di somministrazione. Lo studio di fase III ADVANCE [18] della durata di 2 anni, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha valutato l'efficacia di peginterferone beta-1a 125 µg somministrato per via sottocutanea una volta ogni due o una volta ogni quattro settimane. Durante il primo anno i pazienti sono stati trattati o con peginterferone beta-1a 125 µg somministrato ogni due settimane o con peginterferone beta-1a somministrato ogni quattro settimane o con placebo. I risultati di peginterferone beta-1a somministrato rispettivamente ogni due o ogni quattro settimane rispetto al placebo sono stati: 35,6% (p = 0,0007) e 27,5% (p = 0,0114) di riduzione del tasso annualizzato di ricaduta; 39% (p = 0,0003) e 26% (p = 0,0200) di riduzione della proporzione di soggetti che ha manifestato ricadute; 38% (p = 0,0383) e 38% (p = 0,0380) di riduzione della progressione della disabilità sostenuta a 12 settimane; 54% (p = 0,0069) e 33% (p = 0,1116) di riduzione della progressione della disabilità sostenuta a 24 settimane. Durante il secondo anno tutti i pazienti sono stati trattati con peginterferone beta-1a ogni due o quattro settimane e i risultati hanno dimostrato un'efficacia di peginterferone beta-1a mantenuta nel tempo. Inoltre, lo studio di fase III ADVANCE ha mostrato un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità di peginterferone beta-1a in entrambi i regimi di somministrazione, sovrapponibile a quello degli interferoni-beta attualmente disponibili. Considerando che la SM è una malattia cronica e che il peso associato alla somministrazione del trattamento può essere una componente significativa dell'esperienza di malattia di un paziente, le specifiche caratteristiche di peginterferone beta-1a, e in particolare la lunga emivita e quindi, la bassa frequenza di somministrazione, forniscono al paziente rilevanti benefici, che potrebbero tradursi anche in una maggiore aderenza alla terapia con conseguente maggiore efficacia di peginterferone beta-1a nella pratica clinica.

La valutazione completa di una nuova tecnologia sanitaria non può prescindere anche da una stima della sua efficienza economica. Di fronte all'introduzione di nuove tecnologie, infatti, le autorità sanitarie e le aziende produttrici, si trovano nella necessità di misurare se e a quali condizioni queste siano economicamente sostenibili.

Le valutazioni economiche in campo sanitario si pongono 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 oggettivabili (in ragione delle informazioni disponibili e della loro affidabilità), tali da rendere giustificabili le scelte [19].

In linea generale, le valutazioni economiche complete, con particolare riferimento alle analisi di costo efficacia e alle analisi di costo-utilità, sono condotte su un orizzonte temporale di medio-lungo periodo [19], con l'obiettivo di stimare l'efficienza dell'allocazione delle risorse sanitarie in una tecnologia piuttosto che in un'altra. Queste valutazioni non rispondono, però, alla domanda più immediata e frequente del decisore sulla sostenibilità finanziaria a breve termine (1-3 anni). La tecnica denominata *Budget Impact Analysis* (BIA), si propone di stimare nel breve periodo (1-3 anni) le conseguenze finanziarie dell'adozione e diffusione di una nuova tecnologia sanitaria in una specifica area territoriale [19] e quindi di stimare come un cambiamento del mix delle terapie utilizzate per il trattamento di una particolare condizione di salute avrà un impatto sul trend di spesa per tale condizione [20].

La BIA trova un ampio utilizzo all'interno dei percorsi di valutazione delle nuove tecnologie sanitarie, ed è stata oggetto di studio nelle linee guida internazionali di riferimento [21].

L'analisi di budget impact, descritta nei paragrafi seguenti, è stata condotta con l'obiettivo di valutare il potenziale impatto economico conseguente all'adozione e diffusione di peginterferone beta-1a in Italia per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR.

eseguita con il supporto di un modello analitico sviluppato in MS Excel.

### Popolazione target

La popolazione target è stata stimata a partire dal numero di soggetti attualmente affetti da SM in Italia pari a circa 75.000 [2]. Da questi, si è stimato che il 65% presenti la forma SMRR [12]. Sulla base dell'elaborazione dei dati di consumo farmaceutico in Italia [22] è stato stimato il numero di pazienti trattati con un DMT iniettabile di prima linea.

In totale i pazienti prevalenti in trattamento di prima linea durante il primo anno di osservazione sono stati stimati pari a 35.472. A questi sono stati aggiunti, negli anni successivi al primo, i pazienti incidenti, stimati in 2.000 nuovi casi per anno [2]. In questa analisi la mortalità della popolazione non è stata inclusa in considerazione sia delle caratteristiche di cronicità della patologia presa in

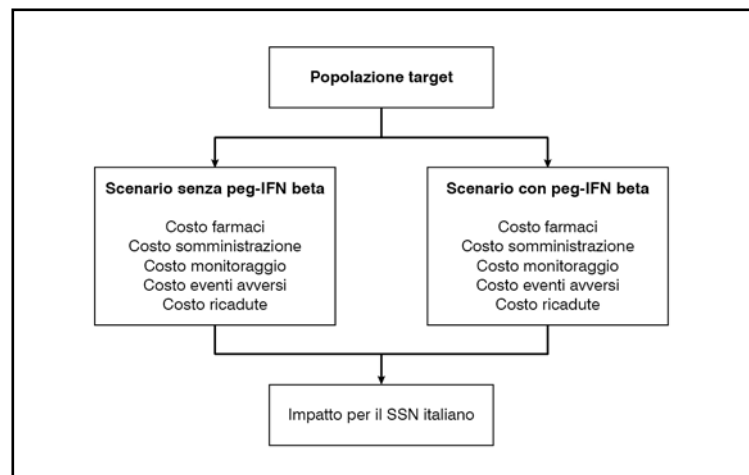


Figura 1. Schema dell'analisi d'impatto sul budget  
peg-IFN = peginterferone; SSN = Servizio Sanitario Nazionale

## MATERIALI E METODI

### Descrizione del modello

L'analisi di budget impact è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano su un orizzonte temporale di 3 anni. Sono stati analizzati i costi complessivi generati dal trattamento di una popolazione affetta da SMRR (popolazione target) in Italia, mettendo a confronto uno scenario senza peginterferone beta-1a (scenario base) in cui la popolazione è trattata con i DMT iniettabili di prima linea disponibili sul mercato italiano, con uno scenario (scenario alternativo) conseguente all'introduzione di peginterferone beta-1a (Figura 1). L'analisi è stata condotta nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) [21]. L'analisi è stata

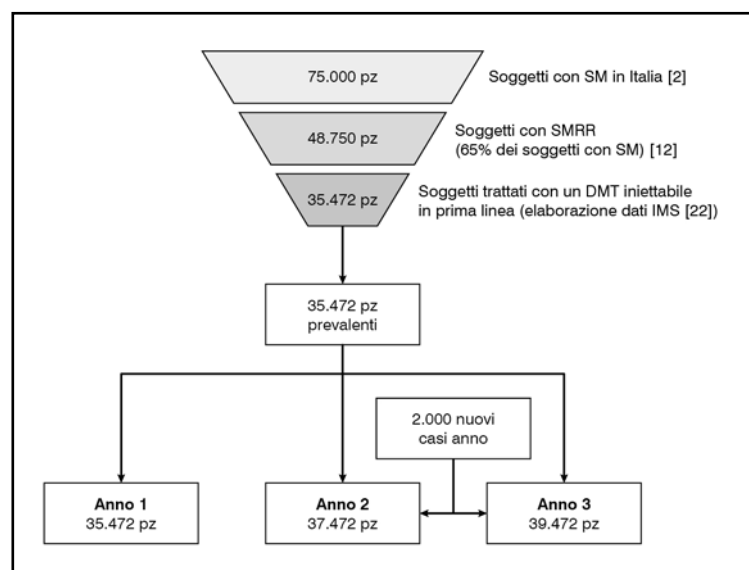


Figura 2. Schema per la stima della popolazione target

Trattamenti	Unità		Durata trattamento		Mix dei trattamenti (MS% paziente)
	n.	MS%	gg/unità	gg	
IFN beta-1a 30 µg	95.520	24,7	28	2.674.553	24,48
IFN beta-1b 250 µg <sup>1</sup>	32.657	8,4	30	979.702	8,97
GA, 20 mg	102.115	26,4	28	2.859.215	26,17
IFN beta-1a,22 µg	56.253	14,5	28	1.575.084	14,42
IFN beta-1a 44 µg	87.081	22,5	28	2.438.268	22,32
IFN beta-1b 250 µg <sup>2</sup>	13.285	3,4	30	398.544	3,65
Totale	386.910			10.925.366	100,00

**Tabella I.** Calcolo delle quote di mercato (MS% paziente) a partire dal dato di consumo farmaceutico aggiornato a Marzo 2015 [22]. Mix dei trattamenti per lo scenario senza peg-IFN beta-1a (scenario base)

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

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

	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Popolazione target (n.)	35.472	37.472	39.472
Stima pazienti totali trattati con peg-IFN beta-1a a fine anno (n.)	2.620	4.380	5.720
Stima pazienti medi (o equivalenti/anno) trattati con peg-IFN beta-1a (n.)	1.310	3.500	5.050
Stima penetrazione (%)	3,69	9,34	12,79

**Tabella II.** Stima del numero dei pazienti totali e dei pazienti medi (o pazienti equivalenti/anno) per peg-IFN beta-1a. Anno 1, anno 2 e anno 3 indicano rispettivamente il primo anno, il secondo anno, il terzo anno dopo l'introduzione di peg-IFN beta-1a fra i farmaci iniettabili utilizzati per il trattamento di 1° linea dei soggetti affetti da SMRR

Trattamenti	Quota di distribuzione stimata (%)
IFN beta-1a 30 µg	25,00
IFN beta-1a 22 µg	20,00
IFN beta-1a 44 µg	40,00
GA 20 mg	5,00
IFN beta-1b 250 µg <sup>1</sup>	5,00
IFN beta-1b 250 µg <sup>2</sup>	5,00
Totale	100,00

**Tabella III.** Quote di distribuzione stimate per peg-IFN beta-1a, calcolate come % del totale (100%) dei pazienti trattati con peg-IFN beta-1a

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

	Mix dei trattamenti (MS% paziente)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Peg-IFN beta-1a 125 µg	3,69	9,34	12,79
IFN beta-1a 30 µg	23,56	22,15	21,28
IFN beta-1a 22 µg	13,68	12,55	11,86
IFN beta-1a 44 µg	20,84	18,58	17,20
IFN beta-1b 250 µg <sup>1</sup>	8,78	8,50	8,33
IFN beta-1b 250 µg <sup>2</sup>	3,46	3,18	3,01
GA, 20 mg	25,99	25,70	25,53
Totale	100,00	100,00	100,00

**Tabella IV.** Mix stimato dei trattamenti nello scenario con il peg-IFN beta-1a (scenario alternativo)

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

esame sia del breve periodo di osservazione. Complessivamente la popolazione considerata nell'analisi è pari a 35.472 soggetti al primo anno, 37.472 soggetti al secondo anno e 39.472 soggetti al terzo anno (Figura 2).

### Definizione degli scenari di analisi

Nell'analisi sono stati inclusi i seguenti trattamenti:

- Interferone beta-1a, 30 µg per via intramuscolare (IM), una volta la settimana (Avonex®);
- Interferone beta-1a, 22 µg per via sottocutanea (SC), tre volte la settimana (Rebif® 22);
- Interferone beta-1a, 44 µg SC, tre volte la settimana (Rebif® 44);
- Interferone beta-1b, 250 µg SC, una volta a giorni alterni (Betaferon®);
- Interferone beta-1b, 250 µg SC, una volta a giorni alterni (Extavia®);
- Glatiramer acetato (GA), 20 mg SC, una volta al giorno (Copaxone®);
- Peginterferone beta-1a, 125 µg SC, una volta ogni 2 settimane (Plegridy®).

Il mix dei trattamenti per lo scenario base, ossia senza la possibilità di utilizzare peginterferone beta-1a per trattare la SMRR, è stato definito sulla base delle quote di mercato (market share pazienti), stimate a partire dai dati di consumo farmaceutico aggiornati a marzo 2015 [22], tenendo in considerazione che la confezione di interferone beta-1b copre 30 giorni di trattamento mentre la confezione di interferone beta-1a e quella di GA coprono 28 giorni di trattamento (Tabella I). È stato assunto che il mix dei trattamenti per lo scenario base rimanga costante nei tre anni di osservazione.

Per calcolare il mix dei trattamenti nello scenario in cui peginterferone beta-1a può essere usato come farmaco di prima linea per il trattamento della SMRR (scenario alternativo) si è inizialmente stimato il numero di

	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

**Tabella V.** RR di ricaduta dei vari trattamenti verso placebo. Elaborato da Tolley, 2015 [23]

pazienti che potrebbe iniziare il trattamento con peginterferone beta-1a nei primi tre anni di commercializzazione. Da questo è stato poi calcolato il numero di pazienti medi o pazienti equivalenti/anno (Tabella II). Riferirsi al numero di pazienti medi o pazienti equivalenti/anno è una procedura che permette di considerare che ogni paziente sia trattato per un anno consentendo una semplificazione dei calcoli pur garantendo il rigore analitico.

Per similitudine di principio attivo si è assunto che peginterferone beta-1a possa principalmente competere con gli interferoni beta-1a, di cui rappresenta la forma pegilata, e solo in misura marginale con gli interferoni beta-1b e GA, considerando anche le altre caratteristiche (modalità d'uso in pratica clinica, meccanismo d'azione, ecc.) dei DMT iniettabili inclusi nell'analisi economica (Tabella III).

La Tabella IV mostra la stima del mix dei trattamenti e delle market share % a paziente nei primi tre anni di commercializzazione, per lo scenario con peginterferone beta-1a (scenario alternativo).

### Fonte dei dati di efficacia

I dati di efficacia, in termini di tasso d'incidenza di ricaduta in assenza di trattamento e riduzione del rischio relativo di ricaduta associata ai diversi trattamenti farmacologici per il trattamento della SMRR inclusi nella valutazione economica, derivano dalla network meta-analisi recentemente pubblicata da Tolley e colleghi [23]. I risultati della network meta-analisi hanno mostrato un trend favorevole a peginterferone beta-1a rispetto i comparatori, in termini di riduzione delle ricadute (Tabella V).

### Fonti dei dati di costo

Coerentemente alla prospettiva d'analisi adottata, sono stati identificati, misurati e quantificati i seguenti costi diretti sanitari:

- costi di acquisizione dei DMT iniettabili di prima linea;
- costi di monitoraggio legati al trattamento con i farmaci DMT incusi nella valutazione economica;
- costi di gestione delle ricadute;
- costi di gestione degli eventi avversi.

### Costi di acquisizione

Il costo di acquisizione dei DMT iniettabili di prima linea è stato calcolato in termini di costo per paziente per anno, sulla base del

prezzo ex-factory per confezione al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti nascosti definiti in fase negoziale da applicare alle strutture pubbliche del SSN (Tabella VI). Il costo annuale per paziente è stato calcolato moltiplicando il prezzo ex-factory di una confezione, al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti nascosti negoziati, per le 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 annuale per paziente è stato poi aggiustato considerando un'aderenza al trattamento dell'85% [24] per tutti i DMT inclusi nell'analisi economica.

### Costi di monitoraggio

I costi annuali per il monitoraggio sono stati calcolati sulla base del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale nella SM della Regione Emilia-Romagna [34] e della Regione Lazio [35]. Il costo di monitoraggio annuale medio per paziente è stato stimato sulla base del consumo delle risorse sanitarie e valorizzato secondo le tariffe vigenti [36] e ammonta a € 399,22 per gli interferoni beta e a € 313,18 per GA. Per peginterferone beta-1a, in mancanza di indicazioni specifiche al momento in cui è stata condotta questa analisi, si è assunto lo stesso consumo di risorse sa-

	Prezzo ex-factory <sup>3</sup> (€/confezione)	Fonte
Peg-IFN beta-1a 125 µg	892,43	[25]
IFN beta-1a 30 µg	790,17	[26,27]
IFN beta-1b 250 µg <sup>1</sup>	856,01	[28,29]
GA, 20 mg	769,30	[30]
IFN beta-1a 22 µg	764,36	[31,32]
IFN beta-1a 44 µg	1.027,75	[31,32]
IFN beta-1b,250 µg <sup>2</sup>	856,02	[33]

**Tabella VI.** Prezzo ex-factory per confezione dei DMT inclusi nell'analisi di budget impact

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

<sup>3</sup> Il prezzo ex-factory indicato per confezione non tiene conto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti nascosti negoziati da applicare obbligatoriamente alle strutture pubbliche del SSN

Trattamento	Necrosi al sito d'iniezione	Sindrome simil-influenzale
Peg-IFN beta-1a, 125 µg	0,00	0,47
IFN beta-1a, 30 µg	0,00	0,49
IFN beta-1a, 22 µg	0,01	0,56
IFN beta-1a, 44 µg	0,03	0,59
IFN beta-1b, 250 µg	0,04	0,57
GA, 20 mg	0,00	0,00

Tabella VII. Incidenza degli eventi avversi considerati nell'analisi [38-43]

nitare associate all'impiego degli interferoni beta non pegilati.

#### Costi di gestione delle ricadute

I costi di gestione delle ricadute sono stati calcolati mediante l'elaborazione dei dati di costo dello studio di Kobelt e colleghi [15] che ha stimato il costo sociale dovuto a una ricaduta in circa € 4.000, confrontando i costi trimestrali dei pazienti con ricadute rispetto a quelli dei pazienti liberi da ricadute, nel sottogruppo con EDSS < 5. Sulla base della stima complessiva dello studio Kobelt e della proporzione tra costi diretti e indiretti nello stesso studio, è stato stimato il costo diretto sanitario per la gestione di una ricaduta che è risultato pari a € 1.987. I costi riportati nello studio di Kobelt erano riferiti all'anno 2005, quindi, il valore del costo diretto di una ricaduta è stato aggiornato a dicembre 2014 mediante l'indice ISTAT dei prezzi al consumo [37] portando ad un valore pari ad € 2.356,66.

#### Costi di gestione degli eventi avversi

Nel calcolo dei costi per la gestione degli eventi avversi sono stati considerati soltanto quelli legati alla necrosi al sito d'iniezione e alla sindrome simil-influenzale. Le incidenze di questi eventi avversi sono state derivate dalle *Prescribing Information* di ciascun prodotto [38-43] (Tabella VII). Il costo di gestione del singolo evento avverso è stato assunto pari al costo di una visita specialistica ambulatoriale (Euro 20,66. Tariffa ambulatoriale. Codice 89.7) [36].

#### Analisi di sensibilità

In accordo alle linee guida internazionali [21], è stata condotta un'analisi di sensibilità al fine di verificare la robustezza dei risultati e l'impatto dell'incertezza dei dati utilizzati. In particolare è stata eseguita un'analisi di sensibilità a una via (*One-Way Sensitivity Analysis* – OWSA) facendo variare separatamente ogni parametro considerato nel modello. Ogni parametro è stato portato all'estremo inferiore e all'estremo superiore di un intervallo d'incertezza (IC95%) o, se quest'ultimo non era disponibile, è stato fatto

variare del  $\pm 10\%$  rispetto al valore di base. Unica eccezione per il costo della ricaduta che nell'analisi è stato ridotto del 30%. Questo perché, essendo la fonte del dato piuttosto datata, la modalità di gestione delle ricadute in SM si è modificata in pratica clinica, riducendo sostanzialmente il numero delle ospedalizzazioni. L'analisi di sensibilità è stata condotta sull'impatto di budget massimo che si produce al terzo anno. I risultati dell'analisi sono stati rappresentati graficamente con un diagramma di tipo tornado.

## RISULTATI

### Impatto sul budget

Nello scenario base, senza peginterferone beta-1a, i costi complessivi di gestione dei pazienti sono risultati pari a: € 321.530.020, € 339.658.686, € 357.787.352, rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno del periodo di osservazione. Nello scenario alternativo i costi complessivi di gestione dei pazienti sono risultati minori: € 321.118.561, € 338.559.367, € 356.201.191, rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno dopo l'introduzione di peginterferone beta-1a fra i farmaci iniettabili utilizzati per il trattamento di 1° linea dei soggetti affetti da SMRR. Quindi, l'adozione e diffusione di peginterferone beta-1a ha determinato un impatto sul budget del SSN italiano pari a: -0,13%, -0,32%, e -0,44% rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno con un impatto cumulativo nei tre anni pari a un risparmio di circa € 3,1 milioni (-0,30%) (Tabella VIII e Figura 3).

Il confronto delle singole componenti di costo nello scenario senza e con peginterferone beta-1a ha mostrato che la diminuzione dell'impatto sul budget del SSN italiano è principalmente attribuibile alla riduzione dei costi complessivi di acquisizione della terapia farmacologica e, seppur in misura minore, ai più bassi costi di gestione delle ricadute (Figura 4) determinati dalla riduzione del numero totale delle ricadute nello scenario alternativo (con peginterferone beta-1a).

### Analisi di sensibilità

È stata eseguita l'analisi di sensibilità deterministica a una via (OWSA) facendo variare uno alla volta i parametri del modello all'interno di un range di incertezza, come descritto nella sezione Materiali e Metodi. L'analisi è stata condotta sull'impatto di budget massimo che si produce al terzo anno.

I risultati riportati con il diagramma tornado (Figura 5) mostrano come il costo di acquisizione annuale di peginterferone beta-1a sia il parametro con la maggiore rilevanza, la cui

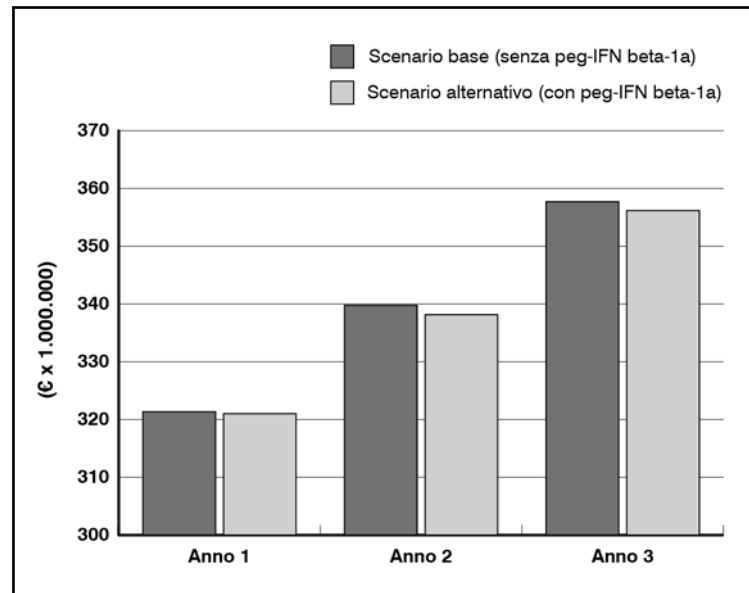
Scenario	Costi complessivi di gestione (€)			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo a tre anni
Scenario base (senza peg-IFN beta-1a)	321.530.020	339.658.686	357.787.352	1.018.976.059
Scenario alternativo (con peg-IFN beta-1a)	321.118.561	338.559.367	356.201.191	1.015.879.119
Budget impact	-411.460	-1.099.319	-1.586.161	-3.096.940

**Tabella VIII.** Risultati dei costi di gestione dei pazienti SMRR nello scenario senza e con peg-IFN beta-1a

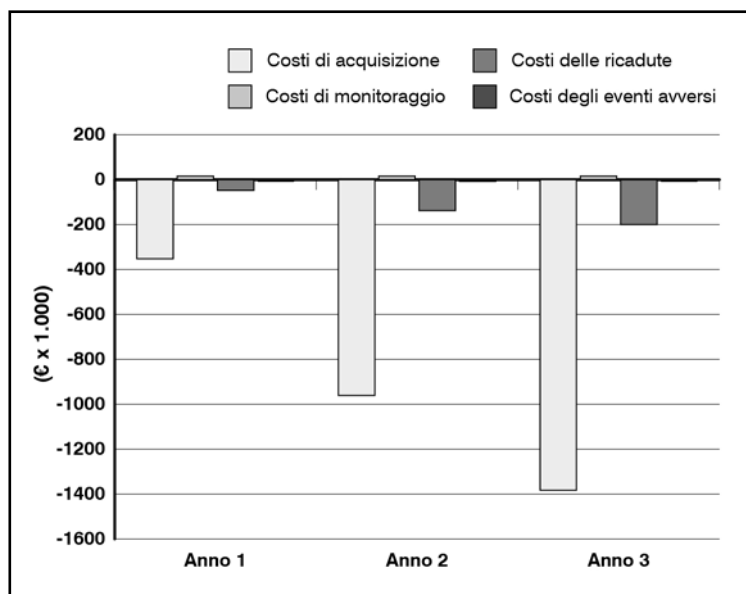
variazione nell'intervallo  $\pm 10\%$  porta ad una variazione dell'impatto sul budget al terzo anno più che lineare. Il risultato è influenzato, seppur in misura minore, anche dai parametri di efficacia dei trattamenti e dal costo unitario della ricaduta (Figura 5). La variazione di questi parametri, però, non determina un cambiamento di segno del risultato che rimane sempre favorevole allo scenario alternativo (con peginterferone beta-1a). Il costo della ricaduta non risulta essere un driver del risultato dell'analisi anche con una variazione del  $-30\%$  rispetto al valore del dato utilizzato per l'analisi di base.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'obiettivo di questa analisi è stato quello di valutare il potenziale impatto economico dell'adozione e diffusione del peginterferone beta-1a come farmaco iniettabile di 1° linea per il trattamento della SMRR in Italia. L'analisi di budget impact è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano, confrontando i costi diretti sanitari dello scenario base, senza peginterferone beta-1a, con quelli relativi ad uno scenario alternativo conseguente all'introduzione ed uso di peginterferone beta-1a fra i farmaci iniettabili di 1° linea utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR in Italia. Al costo di acquisizione negoziato con l'Agenzia Italiana del Farmaco [25] e alle condizioni di utilizzo indicate nell'analisi, l'introduzione di peginterferone beta-1a determina una riduzione della spesa sanitaria per il trattamento dei pazienti affetti da SMRR in terapia con farmaci iniettabili di prima linea. L'impatto sul budget cumulativo nei primi tre anni di commercializzazione comporta, infatti, un risparmio di € 3,1 milioni; nello specifico l'impatto risulta pari a -0,4 milioni di Euro il primo anno, -1,1 milione di Euro il secondo anno e -1,6 milioni di Euro il terzo anno. Nell'analisi sono state considerate le seguenti categorie di costi diretti sanitari: costi di acquisizione dei DMT iniettabili di prima linea, costi di monitoraggio legati all'uso dei farmaci DMT inclusi nella valutazione economica, costi di gestione delle ricadute, costi di gestione degli eventi avversi. I costi di somministrazione non sono



**Figura 3.** Risultati dei costi di gestione dei pazienti SMRR nello scenario base, senza peg-IFN beta-1a, e nello scenario alternativo con l'introduzione di peg-IFN beta-1a



**Figura 4.** Confronto delle singole componenti di costo nello scenario senza e con peg-IFN beta-1a

stati inclusi nell'analisi perchè tutti i DMT iniettabili in studio possono essere auto-somministrati e quindi con un costo di somministrazione pari a € 0 nella prospettiva del SSN

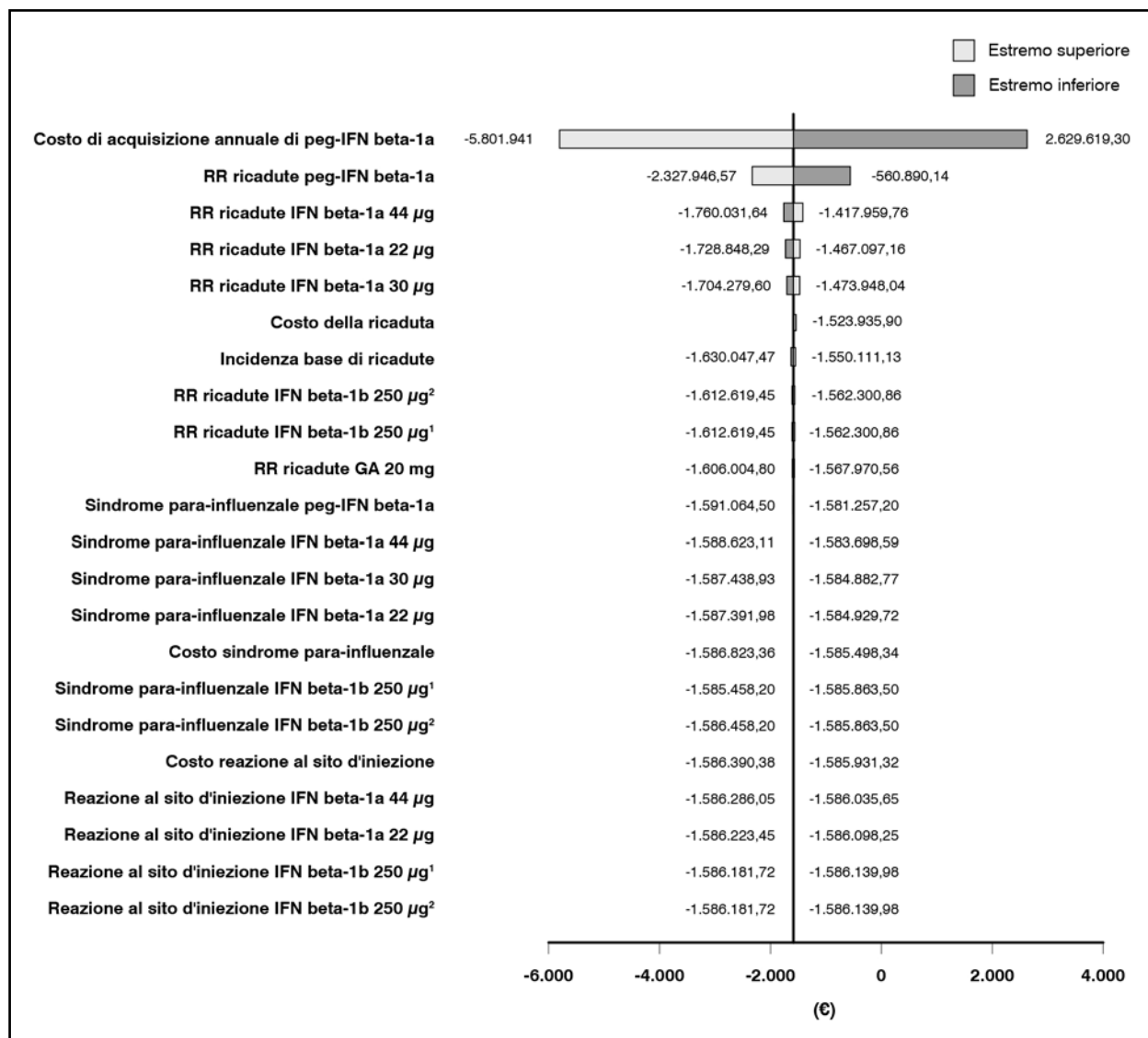


Figura 5. Diagramma tornado dell'analisi di sensibilità a una via sull'impatto del budget al terzo anno

<sup>1</sup> Betaferon

<sup>2</sup> Extavia

italiano. Per quel che riguarda i costi di monitoraggio, sono stati inclusi nell'analisi solo i costi per i pazienti a regime. I pazienti in trattamento con interferoni beta o GA hanno maggiore necessità di monitoraggio nei mesi iniziali del trattamento. Tuttavia, dato che la larga maggioranza dei soggetti nell'analisi è rappresentata da pazienti prevalenti, è stato scelto di mantenere una struttura semplice dei costi, considerando costi di monitoraggio medi, costanti nel tempo e che, quindi, non tengono in considerazione gli screening iniziali.

Per quanto riguarda i costi degli eventi avversi, con l'obiettivo di mantenere una struttura semplice dei costi, sono stati considerati soltanto quelli legati alla necrosi al sito d'iniezione e alla sindrome simil-influenzale.

L'analisi di sensibilità deterministica ad una via ha confermato la robustezza dei risultati ottenuti. L'unico dato di input in grado

di modificare il segno del risultato a favore dello scenario base è un aumento del costo di acquisizione annuale del peginterferone beta-1a. Tutti gli altri dati di input, pur determinando una variazione del dato di base, non comportano un cambiamento nel segno del risultato che rimane sempre favorevole allo scenario alternativo (con peginterferone beta-1a).

L'analisi di budget impact non è riuscita a tener conto di alcuni fattori che potrebbero risultare importanti durante l'uso di peginterferone beta-1a: frequenza di somministrazione, aderenza al trattamento, 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 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 bassa 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. Nello studio di Ivanova i pazienti aderenti al trattamento con farmaci *disease modifying* presentano una riduzione delle ricadute gravi di circa il 7,5% (12,4% vs 19,9%;  $p = 0,013$ ) e una riduzione dei costi totali medi (indiretti e diretti escludendo il costo del farmaco) di circa \$ 2.544 (\$ 14.095 vs \$ 16.638;  $p = 0,048$ ) in 2 anni di osservazione [44].

Nella presente valutazione economica è stata considerata un'aderenza al trattamento pari all'85% [24] per tutti i farmaci inclusi nell'analisi. Questa assunzione potrebbe rivelarsi conservativa nei confronti di interferone beta-1a pegilato.

Inoltre, peginterferone beta-1a ha mostrato, nello studio registrativo, una minore immunogenicità rispetto agli interferoni beta non pegilati. Ciò determina un minor rischio di produzione di anticorpi neutralizzanti (NAbs) che possono ridurre l'efficacia del trattamento. I pazienti in trattamento con un interferone beta che sviluppano NAbs, infatti, presentano un significativo incremento della percentuale di ricadute (IRR = 1,38;  $p = 0,0247$ ) e decremento del tempo alla prima ricaduta (IRR = 1,51;  $p = 0,0111$ ) [45].

Le conseguenze economiche di questo fenomeno sono state stimate in una valutazione economica che 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. 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 [46].

Anche questa valutazione, come tutte le analisi di proiezione economica, è affetta da alcune limitazioni, derivanti dall'aver adottato delle assunzioni, che, in quanto tali, potrebbero essere affette da incertezza.

Il limite principale di questa analisi è la mancanza di uno studio testa a testa che abbia confrontato peginterferone beta-1a alle al-

ternative incluse nell'analisi. Come fonte dei dati clinici è stata utilizzata la network meta-analisi condotta da Tolley e colleghi e recentemente pubblicata [23]. Il numero di analisi di questo tipo pubblicate negli ultimi anni è aumentato in modo esponenziale [47] ed il loro uso per la conduzione di valutazioni farmacoeconomiche è ormai consolidato [48].

Inoltre, i risultati della network meta-analisi [23], fonte dei dati di efficacia, hanno mostrato un trend favorevole a peginterferone beta-1a rispetto i comparatori, in termini di riduzione delle ricadute, ma non statisticamente significativo. Per cercare di ovviare a questo limite, l'analisi di sensibilità a una via è stata condotta facendo variare separatamente ogni parametro di efficacia incluso nel modello all'interno del proprio intervallo d'incertezza (IC95%). L'analisi di sensibilità dimostra che il risultato è influenzato dai parametri di efficacia dei trattamenti ma la variazione di questi parametri non è in grado di determinare un cambiamento di segno del risultato che rimane sempre favorevole allo scenario alternativo (con peginterferone beta-1a).

Un altro limite dell'analisi è rappresentato dal non aver incluso i costi derivanti dalla progressione della disabilità. La scelta è stata dettata dal fatto che un orizzonte temporale di tre anni è stato considerato troppo breve per poter apprezzare le possibili conseguenze economiche di un rallentamento della progressione di disabilità.

Nell'analisi potrebbe essere stata sovrastimata la numerosità dei soggetti prevalenti affetti da SMRR. La percentuale utilizzata per condurre la stima a partire dai soggetti affetti da SM in Italia si riferisce alla sclerosi multipla recidivante che comprende sia la SMRR sia la sclerosi multipla secondariamente progressiva in cui si possono ancora verificare ricadute [12].

In conclusione, la presente analisi ha stimato come l'introduzione di peginterferone beta-1a, tra le alternative iniettabili disponibili per il trattamento di prima linea dei soggetti con SMRR in Italia, non comporti costi aggiuntivi ma anzi generi un risparmio per il SSN italiano.

Questo risultato, unitamente con quanto emerso nell'analisi di costo-efficacia [49], mostra come peginterferone beta-1a sia un'opzione 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. MSIF - Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS 2013. Disponibile online su: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> (ultimo accesso novembre 2015)
2. AISM – Associazione Italiana Sclerosi Multipla. Bilancio sociale AISM 2014. Disponibile online su: <http://bilancio-sociale.aism.it> (ultimo accesso novembre 2015)
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. Solaro C, Allemani C, Messmer Uccelli M, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the north-west Italian province of Genoa. *J Neurol* 2005; 252: 436-40; <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-005-0670-x>
5. Granieri E, Malagu S, Casetta I, et al. Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 1996; 53: 793-8; <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1996.00550080115019>
6. Totaro R, Marini C, Cialfi A, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 349-52; <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.68.3.349>
7. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 2005; 65: 1259-63; <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000180628.38786.85>
8. Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E, et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler* 2003; 9: 387-92; <http://dx.doi.org/10.1191/1352458503ms920oa>
9. Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 2000; 55: 842-8; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.6.842>
10. Pugliatti M, Sotgiu S, Solinas G, et al. Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 2001; 103: 20-6; <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00207.x>
11. Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mult Scler* 2010; 16: 1432-6; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458510373263>
12. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1445-54; <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902876040>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Hu X, Liu S, LaVallee N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Peginterferon Beta-1a delivered by Single-use Autoinjector and pre-filled syringe. 65th Annual Meeting American Academy of Neurology. San Diego, 2013
18. 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)
19. 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-qf/qf15/237-n15-valeco.html> (ultimo accesso novembre 2015)
20. Tarricone R. Valutazione economica: definizioni, principali tecniche di valutazione e ruolo della Budget Impact Analysis. Convegno Health technology assessment in oncologia. Roma, 10 novembre 2011
21. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR task force on good research practices - budget impact analysis. *Value Health* 2014; 17: 5-14; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
22. IMS Health. Aprile 2014 - Marzo 2015. Dati IMFO. ©IMS Health S.p.A. Tutti i diritti riservati
23. 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>

24. Furneri G, Scalone L, Ciampichini R, et al. Utilization of disease modifying agents in multiple sclerosis: analysis from an Italian administrative database. *Value Health* 2012; 15: A281; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.498>
25. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 15 giugno 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Plegridy» (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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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)
35. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Sclerosi Multipla – Regione Lazio. Decreto del Commissario ad Acta 13.11.2014, n. 386
36. 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
37. ISTAT. Indice dei prezzi al consumo per famiglie operai e impiegati. Disponibile su: <http://rivaluta.istat.it> (ultimo accesso novembre 2015)
38. Avonex\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103628s5129s5177s5194s5224lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103628s5129s5177s5194s5224lbl.pdf)
39. Plegridy\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125499s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125499s000lbl.pdf)
40. Rebif\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103780s5178s5179lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103780s5178s5179lbl.pdf)
41. Copaxone\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020622s057lbl.pdf)
42. Betaferon\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/103471s5186lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/103471s5186lbl.pdf)
43. Extavia\_Prescribing Information. Disponibile su: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125290s0000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125290s0000lbl.pdf)
44. 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>

45. 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>
46. 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
47. 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>
48. 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>
49. Iannazzo S, Santoni L, Saleri C, et al. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a in Italian relapsing remitting multiple sclerosis management. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways* 2016;17(Suppl 2): 13-36; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i2S.1230/>