



ORIGINAL  
RESEARCH

# Aspetti organizzativi ed economici relativi all'introduzione di Botox® nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale dell'emicrania cronica in una ASL romana

Organizational and financial aspects of the introduction of Botox® in the clinical diagnostic therapeutic process of chronic migraine at a Local Health Unit in Italy

Francesca Cioffi<sup>1</sup>, Marco Oradei<sup>2</sup>, Rosanna Cerbo<sup>3</sup>, Vittorio Di Piero<sup>4</sup>,  
Giovanna Riccioni<sup>5</sup>, Gianni Pardhanani<sup>1</sup>, Eleonora Capannini<sup>6</sup>, Michele Basile<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Affari Istituzionali, Allergan Spa, Roma

<sup>2</sup> Unità di Valutazione delle Tecnologie Sanitarie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>3</sup> SISC referente regione Lazio HUB Dolore Cronico, Professore Neurologia, Policlinico Umberto I, Roma

<sup>4</sup> Professore Associato di Neurologia, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università di Roma, "La Sapienza"

<sup>5</sup> Direttore UOC Farmaceutica Territoriale ASL Roma 1

<sup>6</sup> Dipartimento di Health Economics, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>7</sup> Dipartimento di Health Economics, Università di York, UK

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Existing literature shows that the use of Botox®/onabotulinumtoxinA (BT) in chronic migraine (CM) is promising from a cost-effectiveness standpoint and the use of a clinical diagnostic therapeutic process (CDTP) dedicated to CM allows a reduction of pathology costs. The inclusion of BT in chronic migraine therapy at a Roman ASL involves the need to investigate the real treatment costs of a CDTP and to measure how a targeted organizational CDTP strategy for CM allows insuring treatment accessibility, sustainability and appropriateness.

**OBJECTIVE:** To conduct a cost-effectiveness analysis of providing administration of BT in patients with CM using real world data from an ASL in Rome.

**METHODS:** The real world cost data for approximately 215 anonymous patients were summarized. The cost data were extrapolated from the database of the ASL and they populated a Markov decision model developed by Allergan. The analysis is based on a decision model populated with real drug and service cost data, for the years 2010-2012. The financial assessment was conducted from the viewpoint of the Italian National Health Service.

**RESULTS:** Over a 2 year temporal horizon, incremental BT costs, compared to a placebo, are equal to € 261 against an incremental gain of 0.0655 QALY in favor of BT. The ratio between costs and incremental QALY generates an ICER of 3,983 €/QALY, favorable and below the acceptability threshold used by many countries for reimbursement decisions (25,000-40,000 € per QALY gained).

**CONCLUSIONS:** The inclusion of BT in the CDTP dedicated to CM of an Italian ASL improves both clinical outcomes of the patients and the allocation of the SSN available resources.

## Keywords

*OnabotulinumtoxinA; Chronic migraine; Clinical diagnostic therapeutic process*

## INTRODUZIONE

Secondo l'*International Classification of Headache Disorders*, terza edizione (ICHD 3-beta) [1] si distinguono, rispetto alla frequenza degli attacchi, due forme di emicrania, quella episodica e quella cronica. La for-

ma cronica è caratterizzata da una frequenza di cefalee maggiore di 15 giorni al mese per almeno 3 mesi consecutivi con o senza aura. L'emicrania cronica rimane ancora una condizione sotto-diagnosticata e sotto-trattata e generalmente esiste una scarsa consapevolezza del *burden of disease* [2]. A livello glo-

## Corresponding author

Francesca Cioffi  
cioffi\_francesca@allergan.com

## Disclosure

The publication fee was sponsored by Allergan Spa

bale l'emicrania cronica affligge circa l'1,4-2,2% della popolazione generale adulta [3,4], mentre in Europa il 3,5% della popolazione soffre di cefalea cronica [3].

In Italia uno studio del 2001 ha stimato una prevalenza annua per l'emicrania cronica dell'1,6% (IC 95%: 0,7-2,5) nella popolazione con età maggiore di 65 anni [4].

Le cefalee sono responsabili di elevati livelli di disabilità. Nel 2010, nel mondo, l'emicrania è stata responsabile di oltre 22 milioni di anni di vita trascorsi con disabilità, con un incremento del 40% rispetto al 1990 [5]. In Italia l'emicrania risulta al 14° posto fra le cause principali di disabilità davanti a patologie quali il tumore della mammella, la cirrosi epatica, la cardiopatia ipertensiva, l'insufficienza renale cronica, i tumori dello stomaco e l'asma [6].

Nella pratica clinica, a differenza dell'approccio nella terapia dell'attacco (fase acuta), in cui la precocità dell'intervento farmacologico terapeutico è essenziale per evitare l'insorgenza della allodinia [7] il processo di cura dell'emicrania cronica è sintetizzabile in un approccio a fasi successive (a step) [8]. Il paziente con diagnosi di emicrania cronica con uso di trattamenti per fase acuta (usati nell'attacco acuto) è valutato per un'eventuale terapia di disassuefazione farmacologica e terapia di prevenzione. Il paziente con emicrania cronicizzata senza abuso di farmaci sintomatici viene sottoposto a terapia farmacologica di prevenzione. Il paziente con emicrania cronicizzata con fallimento della terapia farmacologica di disassuefazione e/o di terapia orale di prevenzione ha a sua disposizione altri approcci, tra i quali il trattamento con tossina botulinica (BT).

Un tipico percorso di cura dell'emicrania cronica evidenzia un'inefficienza significativa nell'utilizzo delle risorse, e quindi ha un costo molto elevato dovuto ai frequenti accessi ed esami diagnostici, spesso in urgenza, perché si caratterizza da una alta frammentazione dell'approccio medico, con una ripetizione di singoli atti clinici del percorso di cura senza risposta [8]. Dopo aver ripetuto svariate volte singole parti del percorso di cura senza risposta, arriva, anche dopo molti anni, ai centri cefalee in cui la patologia di emicrania cronica viene finalmente considerata come un processo erogativo unitario e non come singole parti non collegate tra di loro (esempio disassuefazione, terapia sintomatica, terapia profilattica).

Un recente studio di costo-efficacia italiano ha dimostrato che introducendo la BT nel trattamento di un paziente con emicrania cronica, si genera un ICER di 4.899 €/QALY, favorevole dalla prospettiva del SSN [9].

Considerando anche i costi indiretti, il trattamento dell'emicrania cronica con BT rispetto al placebo produce un risparmio netto di € 288 a fronte di un guadagno di 0,04 QALY per persona trattata su un orizzonte di 2 anni, determinando quindi una posizione di dominanza [9].

La sovrapposibilità delle caratteristiche della popolazione dello studio di costo-efficacia sopra citato [9] a una popolazione reale di una ASL romana ci ha spinto a condurre una analisi di costo-efficacia utilizzando dati reali e che prevede la somministrazione di BT in pazienti con emicrania cronica (EC) al fine di valutare l'appropriatezza dell'inserimento nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) il trattamento con BT dell'EC. La soluzione all'attuale pratica clinica è quella di recuperare la centralità del paziente coordinando le azioni dei singoli clinici verso obiettivi di efficacia, efficienza e costi delle cure comuni per singolo paziente. Esigenza questa che è possibile soddisfare solo sviluppando un approccio coordinato ed organizzato del processo di cura che genera un miglioramento globale del paziente con emicrania cronica, nonché una semplificazione della sua gestione globale. Oggi si sente sempre più la necessità di calare le performance di costo-efficacia di singoli trattamenti in un contesto di *real practice* per capire come possano essere creati percorsi di cura razionali ed economicamente sostenibili e per informare coloro che sono interessati ai risultati di costo-efficacia e all'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale per informare i decisori.

L'obiettivo di questo studio è fornire una stima del rapporto di costo-efficacia (ICER) del trattamento dell'emicrania cronica con onabotulinumtossinaA (Botox®) rispetto al trattamento con placebo nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, su dati di *real practice* provenienti da una ASL romana.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in 2 fasi. La prima fase è l'estrazione dalla casistica del database della ex ASL Roma A dei dati di consumo medio di risorse sanitarie per i pazienti con emicrania al fine di stimare i costi dell'emicrania cronica in un contesto reale. La seconda è il popolamento, con questi dati, di un modello decisionale.

### Fase 1: estrazione da database e stima dei dati di costo

#### I dati di riferimento

Il campione di riferimento è costituito da circa 215 pazienti di cui 106 pazienti con emi-

crania cronica e 109 con emicrania episodica, presenti nel database della ex ASL Roma A negli anni 2010, 2011 e 2012, che rappresentano i dati più recenti disponibili dal database Cineca. Inoltre, è opportuno sottolineare che, sebbene nel presente lavoro si faccia riferimento alla ASL Roma A; dal 1° gennaio 2016 tale Azienda Sanitaria non è più presente, ma è stata unita alla ASL Roma E a formare la ASL Roma 1.

Il dipartimento SIO/SIAS della ex ASL Roma A ha unito i database regionali QUASIAS (dati anagrafici) e QUASIO (dati sanitari) attraverso il codice fiscale che è presente in entrambi i database.

Dal database della ex ASL Roma A deriva sia la casistica per gli anni 2010-2012, sia il numero di prestazioni sanitarie e il numero di visite del MMG stratificato per il numero di giorni di cefalea, quindi di stato di salute.

I costi sono calcolati sulla base del consumo medio reale (media anni 2010-2012) di risorse sanitarie per i pazienti con emicrania cronica identificando dai vari capitoli di spesa sanitaria (ricette di prescrizione ospedaliera, Assistenza Domiciliare Integrata – ADI, schede di dimissione ospedaliera, piano terapeutico) le prestazioni e l'assistenza erogate dal SSN al singolo paziente. Il database permette di effettuare un monitoraggio epidemiologico dei flussi dell'azienda con produzione di reportistica che consente di avere una visione complessiva ed integrata su tutte le prestazioni sanitarie (farmaceutica, ricoveri ospedalieri e prestazioni specialistiche e diagnostiche).

La lista dei pazienti di cui è stato calcolato il costo reale è stata fornita dal clinico all'Ufficio SIO/SIAS della ex ASL Roma A ed è stata pulita dai dati incompleti. La fonte dei dati sono i software SIO e SIAS, ovvero, dati che fornisce la regione Lazio alle ASL e che le ASL rielaborano.

I dati grezzi SIO provengono dalle SDO e vengono parzialmente elaborati ed inviati in regione su base mensile attraverso il portale QUASIO. I dati grezzi SIAS provengono dalle ricette rosse e vengono parzialmente elaborati ed inviati in regione mensilmente attraverso il portale QUASIAS.

La regione unisce i dati QUASIAS delle varie ASL romane e restituisce alle stesse il database elaborato, lo stesso fa con i dati QUASIO. Sono stati inseriti i filtri nel database QUASIAS e QUASIO e sono state create dall'Ufficio SIO/SIAS della ASL Roma A le tabelle con i risultati anonimizzati ed aggregati dei pazienti oggetto di analisi.

I costi associati all'emicrania sono corrispondenti alle diagnosi reali fornite dal clinico, confrontate con quelle codificate secondo

i codici ICD-9. In particolare, i codici ICD-9 analizzati sono il cod.346.7 (emicrania cronica) e cod.346.1-346.9 (emicrania episodica – eccetto il 346.7); il cod.339.10-11 (cefalea tensiva) e il cod.339.12 (cefalea tensiva cronica). Questi codici hanno consentito di individuare il primo panel di pazienti, che poi è stato filtrato dalle cause non riconducibili a cefalea, per ottenere il campione finale dei pazienti oggetto della nostra analisi economica.

I dati di efficacia e di qualità di vita associata alla salute (*Health Related Quality of Life* – HRQoL) derivano dallo studio clinico registrativo PREEMPT Pooled data [10]. L'analisi di costo-efficacia si basa sui costi reali forniti dal database della ASL Roma A ed inseriti in un modello di Markov sviluppato da Allergan Inc. produttore di onabotulinumtossinaA, Botox®.

### **Misurazione e valorizzazione delle risorse**

La valorizzazione delle risorse utilizzate per l'implementazione dei 2 bracci del modello è stata effettuata secondo la prospettiva del SSN italiano. Sono stati considerati i costi per i trattamenti farmacologici, i ricoveri ospedalieri, le visite del MMG, le visite in Pronto Soccorso (PS). I costi dei trattamenti farmacologici sono stati valorizzati utilizzando il prezzo *ex factory* in Italia al netto delle riduzioni e degli sconti di legge.

Per quanto riguarda l'assorbimento di risorse legato alle ospedalizzazioni si è fatto riferimento alla media delle tariffe DRG (*Diagnosis Related Group*) attualmente in vigore nella Regione Lazio. Sono state utilizzate le tariffe del DRG 25 per il Lazio che utilizza la versione 19. Per quanto riguarda i costi delle prestazioni specialistiche ambulatoriali [11] si è fatto riferimento alle tariffe nazionali massime definite dal Decreto Ministeriale del 18 ottobre 2012 [12].

Per i costi degli accessi al PS, la valorizzazione è stata effettuata utilizzando le stime del costo medio standardizzato per codice triage proposte nell'ambito del progetto Mattoni del SSN (2007) [13] e rilevato su un campione di sei ospedali della regione Lazio sedi di PS o Dipartimento di Emergenza, Urgenza e Accettazione di primo e secondo livello. In tale stima rientrano i costi del servizio di PS, i costi dei servizi di radiologia, per la quota di attività destinata ai pazienti trattati in PS, il costo complessivo del servizio di laboratorio, per la quota di attività destinata ai pazienti trattati in PS, una quota dei costi di funzionamento generale della struttura di appartenenza del PS. L'assunzione di base è che ai pazienti con emicrania che si presentano al

Voci di costo	Costo (€)	Fonte
Prezzo Botox® (confezione 1 flaconcino da 100U, Allergan Spa)	235,99 <sup>1</sup>	G.U. n. 35 del 11/02/13 [15]
Somministrazione Botox®	59,50	Nomenclatore Tariffario Nazionale: Costo somministrazioni (9,71 €/somministrazione x n. 4 somministrazioni per ciclo) + costo visita neurologica 20,66 €/ ciclo. I costi totali anno sono basati su una media di 16 iniezioni + totali 4 visite [12]
Visita MMG o ambulatoriale	20,66	Ministero della Salute: tariffe massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni e delle funzioni assistenziali con oneri a carico del SSN [12]
Ospedalizzazione	1.870,40	Tariffa DRG 25 (versione 19) [16]
Accesso PS ( codice verde)	240	Ministero della Salute: Pronto Soccorso e sistema 118. Progetto Mattoni SSN, 2007 [13]
Trattamento con triptani <sup>2</sup>	3,34	AIFA, 2010: Media del costo per DDD ponderata per la percentuale di market share

**Tabella I.** Voci di costo considerate nel modello per popolare il braccio "tossina botulinica"

DDD = Defined Daily Dose; DRG = Diagnosis Related Group; MMG = medico di medicina generale; SSN = Servizio Sanitario Nazionale

<sup>1</sup> Il costo al SSN utilizzato nel modello è al netto delle riduzioni e degli sconti di legge

<sup>2</sup> Rizatriptan, sumatriptan, almotriptan, frovatriptan, eletriptan, zolmitriptan, oxitriptan

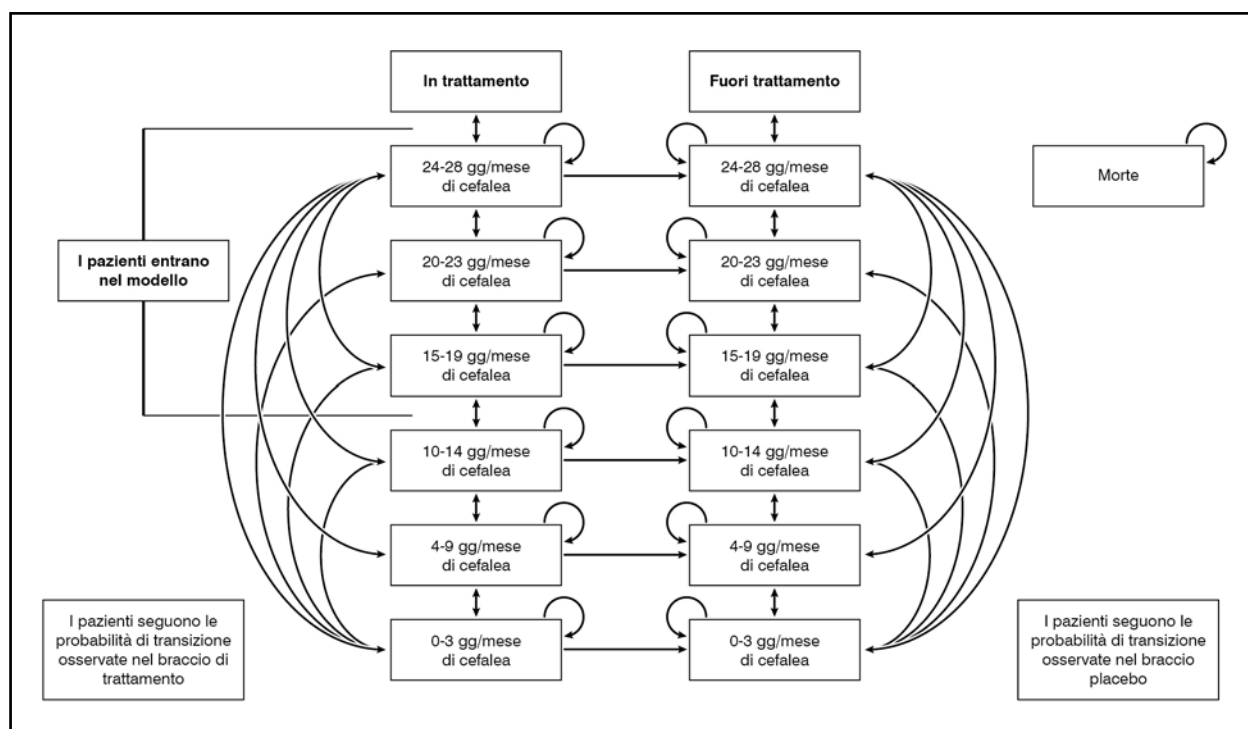
PS sia assegnato il codice verde, ossia che il paziente sia poco critico, con rischi evolutivi assenti e le prestazioni di cui necessita siano quindi da ritenersi differibili [14]. Sono stati considerati, inoltre, i costi di somministrazione del farmaco, da effettuarsi esclusivamente sotto la supervisione di neurologi esperti nel trattamento dell'emicrania cronica. Essi sono stati calcolati facendo riferimento alla tariffa della prestazione specialistica ambulatoriale corrispondente, pari a € 9,71 (codice 99.29.9 – Iniezione di Tossina Botulinica), assumendo in totale quattro iniezioni – costo per ciclo di trattamento di 3 mesi. Il numero di iniezioni è stato variato nell'analisi di sensibilità in un ranking 2-6 (Tabella I).

Nella Tabella I si riportano le voci di costo considerate nel modello per popolare il braccio "tossina botulinica". Per tenere conto delle preferenze temporali degli individui, i costi relativi ai due bracci sono stati successivamente aggiornati a un tasso di sconto del 3%.

### Fase 2: popolamento del modello decisionale

#### Struttura del modello

Il modello di Markov sviluppato per la nostra analisi deriva da quello utilizzato nella valutazione effettuata dal NICE-UK [11] per stimare i costi e gli effetti per una coorte di



**Figura 1.** Struttura del modello di Markov

individui trattati con la Botox® o placebo in un orizzonte temporale di 2 anni e già precedentemente applicato in un'analisi di costo-efficacia su una coorte simulata di pazienti derivante dagli studi clinici PREEMPT [9]. In questo studio, la coorte simulata è quella estratta dal database della ex ASL Roma A. Il modello, la cui struttura è riportata in Figura 1, utilizza probabilità di transizione tra sei stati di salute, sulla base della frequenza con cui si presenta il mal di testa nell'arco di un mese (0-3, 4-9, 10-14, 15-19, 20-23, 24-28 giorni al mese) e una transizione supplementare per l'interruzione della terapia, derivate dagli studi clinici PREEMPT su un totale di 1.384 soggetti [17,18]. La frequenza di mal di testa è un criterio utilizzato per la classificazione di emicrania cronica, pertanto può essere ritenuta una misura chiave per definire gli stati di salute del modello. Essa infatti riflette la pratica clinica in cui ai pazienti viene chiesto di segnalare il numero di giorni in cui hanno sperimentato mal di testa nell'arco di 1 mese. Il numero medio di giorni di mal di testa nell'arco di 28 giorni, rilevato ogni 12 settimane al momento della somministrazione della BT è stato utilizzato per classificare i pazienti nei diversi stati di salute [19]. La giustificazione per la definizione degli stati di salute selezionati è presentata in Appendice (Tabella IA).

Il braccio sperimentale dello studio è il trattamento con tossina botulinica (BT), il braccio di controllo è il placebo. I pazienti entrano nel modello nel momento in cui viene diagnosticata l'emicrania in forma cronica, cioè quando la frequenza delle cefalee è maggiore o uguale a 15 giorni al mese, e da quel momento il modello prevede il trattamento con BT per la profilassi della malattia o placebo. I pazienti di entrambi i bracci assumono triptani per il trattamento degli attacchi acuti di emicrania. La transizione da uno stato di salute all'altro avviene a ogni ciclo del modello (ogni 12 settimane) e ciascun paziente accumula i costi e i QALY (*Quality Adjusted Life-Years*) associati allo stato di salute da cui migra al termine del ciclo.

### Dati di efficacia

I dati di efficacia inseriti nel modello provengono dai due studi registrativi PREEMPT di onabotulinumtoxinA di Fase III, randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, della durata di 24 settimane seguite da una fase in aperto di 32 settimane [17,18] e i cui risultati sono stati aggregati e pubblicati [10]. L'endpoint primario dell'analisi dei dati aggregati è la variazione rispetto al basale dei giorni di emicrania dopo 24 settimane di trattamento. La BT ha dimostrato di essere

efficace nel ridurre il numero di giorni, con una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (-8,4 vs -6,6;  $p < 0,001$ ). Un esame delle misure secondarie di efficacia dimostra differenze tra la tossina botulinica e il placebo attraverso altri importanti determinanti dello stato di salute generale, come per esempio la durata degli episodi di mal di testa e lo stato funzionale del paziente misurato attraverso il questionario *Headache Impact Test* (HIT-6). Ai pazienti arruolati negli studi PREEMPT, inoltre, è stato somministrato il *Migraine Specific Quality of Life Questionnaire* (MSQ, versione 2.1) alla settimana 24 per catturare l'impatto del trattamento sulla qualità di vita dei pazienti. Il questionario è costituito da 14 *items* e valuta la qualità di vita prendendo in considerazione tre dimensioni: l'interruzione delle attività quotidiane a causa dell'emicrania, una limitazione delle stesse e gli effetti sulla sfera emotiva dell'individuo. I punteggi del questionario rilevati nei *trials* PREEMPT mostrano un beneficio per i pazienti trattati con la BT al placebo.

Le probabilità di transizione utilizzate per popolare il modello nel caso base sono state calcolate a partire dal data base degli studi clinici PREEMPT, nei quali è stato rilevato in modo analitico lo stato di salute dei pazienti all'inizio di ciascun ciclo di trattamento (BT o placebo).

La popolazione utilizzata nel modello è quindi rappresentativa della popolazione totale dei trial clinici. Nella Tabella IIA, in Appendice, sono riportate le probabilità di transizione utilizzate rispettivamente per il braccio BT e per quello placebo. Per il primo anno (60 settimane) nel modello sono state utilizzate le probabilità di transizione osservate nei trial, mentre per il secondo anno sono state fatte delle estrapolazioni usando le ultime osservazioni provenienti dai trial stessi.

Nel caso base si assume che i pazienti nel braccio BT interrompano il trattamento se non si evidenziano miglioramenti di almeno due stati di salute entro i primi due cicli di trattamento, mentre per i pazienti nel braccio placebo tale regola non viene applicata.

Come riportato in Figura 1 il modello prevede che dopo il primo anno di trattamento i pazienti possano continuare il trattamento iniziale per un altro anno (Path1) oppure cessarlo; in quest'ultimo caso i pazienti ricevono un trattamento solo per gli attacchi acuti (Path 2). Nel caso base si assume che i pazienti, che dopo 1 anno di trattamento abbiano ancora almeno 15 giorni di emicrania al mese, seguano il path 1, e che quindi si muovano tra gli stati di salute, come nell'anno 1. Invece i pazienti con meno di 15 gg di emicrania al mese alla fine del primo anno seguono il

Stato	Distribuzione pazienti (%)					
	Trattati			Placebo		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	0,00	21,82	20,46	0,00	7,90	6,91
2	0,00	14,34	12,20	0,00	19,62	16,40
3	0,11	4,60	3,20	0,11	15,70	12,82
4	50,85	1,90	1,22	50,85	12,93	10,42
5	29,12	0,56	0,40	29,12	8,90	7,25
6	19,91	0,13	0,08	19,91	13,63	11,24
Interruzione trattamento	0,00	56,64	62,41	0,00	21,30	34,94
Deceduti	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02
Totale	100	100	100	100	100	100

**Tabella II.** Distribuzione percentuale dei pazienti nei vari stati di salute al tempo 0 (T0), a 1 anno (T1 = 60 settimane) e a 2 anni (T2 = 108 settimane)

	Giorni di cefalea (n./mese)	Pazienti (n.)	Media	DS
<b>Caso base – Risultati MSQ trasformati in punteggi EQ-5D</b>				
Braccio BT	0-3	94	0,746	0,013
	4-9	160	0,71	0,011
	10-14	105	0,652	0,013
	15-19	85	0,602	0,018
	20-23	41	0,515	0,035
	24+	43	0,601	0,031
Braccio placebo	0-3	65	0,724	0,017
	4-9	129	0,658	0,011
	10-14	126	0,62	0,014
	15-19	96	0,568	0,020
	20-23	52	0,558	0,028
	24+	76	0,479	0,025
<b>Analisi di sensibilità – Risultati IBMS trasformati in punteggi EQ-5D</b>				
Braccio BT/placebo	0-3		0,716	0,306
	4-9		0,647	0,344
	10-14		0,555	0,377
	15-19		0,606	0,29
	20-23		0,45	0,39
	24+		0,296	0,364
	Trattamento interrotto		0,716	0,306

**Tabella III.** Valori di utilità calcolati sulla base del punteggio rilevato al Migraine Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) nel caso base e dall'International Burden of Migraine Study (IBMS) nell'analisi di sensibilità [20]

Path 2 quindi cessano il trattamento con tossina botulinica al termine del primo anno e, a partire dal secondo anno, si ipotizza quindi che le utilità associate ai diversi stati di salute siano uguali a quelle del braccio placebo. In Tabella II è riportata sinteticamente la distribuzione percentuale dei pazienti nei sei stati di salute al tempo zero (T0), a 1 anno (T1 = 60 settimane) e a 2 anni (T2 = 108 settimane) e la percentuale di decessi.

#### **I dati di utilità**

Come precedentemente riportato i dati di efficacia e di qualità della vita associata alla salute (*Health-Related Quality of Life*

– HRQoL) utilizzati nel modello derivano dallo studio clinico registrativo (PREEMPT *pooled data*) [10], mentre i costi sono calcolati sulla base del consumo medio di risorse sanitarie per i pazienti con emicrania cronica afferenti alla ex ASL Roma 1.

Nel caso base per stimare le utilità associate a ciascuno degli stati di salute identificati, i risultati del questionario MSQ rilevati nel trial PREEMPT sono stati trasformati in punteggi EQ-5D utilizzando un algoritmo pubblicato da Gillard et al. [20] (Tabella III), mentre nell'analisi di sensibilità sono state utilizzate le utilità rilevate nello studio IBMS (*Interna-*

*tional Burden of Migraine Study*) [2], anch'esse trasformate in punteggi EQ-5D secondo l'algoritmo di Gillard [20] (Tabella III).

Le utilità inserite nel modello sono diverse per ciascuno stato di salute e per ciascun braccio di trattamento. Quest'ultimo aspetto è giustificato dal fatto che il trattamento con la tossina botulinica ha un impatto non soltanto sulla riduzione delle giornate con emicrania nell'arco di 1 mese, ma anche su altri outcome importanti come la gravità dei mal di testa e la loro durata. Le variazioni nei QALY associati ai diversi stati di salute sono dovute unicamente a variazioni della qualità di vita poiché non esistono evidenze che supportino l'esistenza di una mortalità specifica per emicrania cronica. Nei due bracci del modello la mortalità generale è stata modellizzata sulla base delle *life tables* italiane [21].

### **Analisi di sensibilità**

La robustezza del modello è stata testata attraverso un'analisi di sensibilità deterministica condotta sulle ipotesi strutturali e su alcuni parametri salienti del modello, nonché attraverso un'analisi di sensibilità probabilistica multivariata. Per quanto concerne l'analisi di sensibilità sulle ipotesi strutturali del modello, l'ICER è stato ricalcolato modificando l'assunzione del caso base secondo cui tutti i pazienti con più di 15 episodi di emicrania al mese, dopo il primo anno di trattamento con tossina botulinica, seguano il Path 1 e tutti i pazienti con meno di 15 episodi di emicrania al mese seguano il Path 2. In particolare, abbiamo ipotizzato che:

- di tutti i pazienti che, dopo 1 anno di trattamento, abbiano ancora almeno 15 giorni di emicrania al mese solo il 70% continuasse il trattamento con tossina botulinica anche nel secondo anno (mantenendo quindi l'effetto terapeutico della tossina botulinica) e che la restante parte decidesse di interromperlo (perdendo quindi l'effetto terapeutico della tossina botulinica);
- di tutti i pazienti che, dopo 1 anno di trattamento abbiano meno di 15 giorni di emicrania al mese, il 30% continuasse il trattamento e che la restante parte decidesse di interromperlo.

L'analisi deterministica è stata condotta, inoltre:

- ipotizzando che l'efficacia del trattamento perduri nel tempo, anche dopo l'interruzione dello stesso al termine del primo anno;
- modificando le regole di interruzione del trattamento utilizzate nel caso base;
- cambiando l'orizzonte temporale dell'analisi.

Un'ulteriore analisi di sensibilità deterministica è stata condotta con l'obiettivo di valutare la robustezza del modello al variare delle utilità. A tale scopo sono stati sfruttati i dati di utilità provenienti dallo studio IBMS [2], che risultano essere più bassi rispetto ai valori utilizzati nel caso base. Infine, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica a una via e a più vie che ha permesso di esaminare l'effetto dell'incertezza delle seguenti variabili considerate nel modello di Markov:

- probabilità di transizione;
- numero di trattamenti con triptani;
- numero di visite mediche dal MMG o ambulatoriali;
- numero di accessi in PS;
- numero di ospedalizzazioni;
- valori di utilità.

I risultati dell'analisi a una via sono stati sintetizzati attraverso l'ausilio di un diagramma tornado, che, per mezzo di istogrammi ordinati secondo una logica decrescente, mostra l'impatto della variazione di ogni singolo parametro sull'aumento o la diminuzione dell'ICER.

L'analisi probabilistica è stata effettuata ipotizzando una distribuzione stocastica di tipo Beta per le probabilità di transizione tra gli stati del modello, sempre di tipo Beta nel caso delle utilità e di tipo Normale nel caso dei driver di costo. Peraltro, la scelta di una variabile casuale normale si è rivelata una scelta di tipo conservativo in quanto permette di modellizzare una variabilità più ampia rispetto alla variabile casuale gamma normalizzata. Ordinando i punti dei piani costo-efficacia ottenuti dalle simulazioni Montecarlo è stata costruita la curva di accettabilità costo efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve* – CEAC) che quantifica l'ipotesi che un trattamento sia costo-efficace condizionatamente alla disponibilità di spesa che si è disposti a sostenere per ottenere un incremento di efficacia.

## **RISULTATI**

### **Fase 1: database e stima dei costi reali**

Le Tabelle II, IV, V e VI mostrano il risultato dell'estrazione dei dati reali di utilizzo di risorse dal database della ex ASL Roma A. In particolare la Tabella II, riportata nel paragrafo Dati di efficacia, riporta la distribuzione dei pazienti nei sei stati di salute al T0, T1 e T2 e la percentuale di decessi, la Tabella IV mostra l'anagrafica dei pazienti della ASL ed i rispettivi dati di ricoveri e di prestazioni ambulatoriali per paziente, negli anni di analisi

	Pazienti con emicrania episodica	Pazienti con emicrania cronica
Età media <sup>1</sup> (anni)	42	45,6
Sesso (n.)		
• Maschi	26	21
• Femmine	84	127
Setting ricovero <sup>2</sup>		
• n.	9	15
• % sul totale	8	10
Setting Day Hospital	0	0
Setting ambulatoriale		
• n.	38	40
• % sul totale	34	27

**Tabella IV.** Anagrafica pazienti e relativo accesso alle cure (setting) nei 3 anni analizzati (2010-2012)

<sup>1</sup> Calcolata su tutti i pazienti inizialmente individuati

<sup>2</sup> Il setting assistenziale di n.9 pazienti con emicrania episodica e 15 pazienti con emicrania cronica è riferito alle seguenti prestazioni: visite dal MMG, accesso in Pronto Soccorso; trattamento con triptani ed ospedalizzazione in generale

(2010-2012). La Tabella V riporta la media nei tre anni di analisi del consumo di risorse sanitarie per stato di salute e, infine, la Tabella VI mostra il numero di prestazioni per la rispettiva valorizzazione utilizzata nella ex ASL Roma A.

## Modello decisionale

### Analisi del caso base

La Tabella VII mostra i risultati del modello di Markov per quanto riguarda il caso base. Su un orizzonte temporale di 2 anni i costi incrementali risultano essere pari a € 261 rispetto a un guadagno incrementale di 0,0655 QALY a favore di BT. Il rapporto tra costi e QALY incrementali genera un ICER di 3.983 €/QALY. Il rapporto incrementale tra costo ed efficacia è quindi favorevole rispetto al

Risorse sanitarie	Giorni di cefalea al mese											
	0-3		4-9		10-14		15-19		20-23		>24	
	n. <sup>1</sup>	DS	n. <sup>1</sup>	DS	n. <sup>1</sup>	DS	n. <sup>1</sup>	DS	n. <sup>1</sup>	DS	n. <sup>1</sup>	DS
Ospedalizzazioni	0,67	1	1,67	1,5	1,67	2,8	1	1	2	1	4,3	2
Trattamenti con triptani	80	40	0	-	0	-	10	17	0	-	8,6	8
Visite MMG	7,6	2	14	3	2,7	0,5	3,3	2	1,7	0,5	20	7,8

**Tabella V.** Consumo di risorse sanitarie per stato di salute del modello [19]

<sup>1</sup> Media dei tre anni considerati (2010-2011-2012)

Voce di costo	Costo medio <sup>1</sup> (€)	DS
Visite mediche per emicrania	180,74	62,72
Visite ospedaliere per emicrania	1.903,82	254,66
<b>Visite mediche</b>		
0-3 giorni cefalea mese	248,91	146,02
4-9 giorni cefalea mese	180,78	87,09
10-14 giorni cefalea mese	282,23	344,10
15-19 giorni cefalea mese	437,97	304,79
20-23 giorni cefalea mese	92,31	41,64
≥24 giorni cefalea mese	139,94	45,02
<b>Ospedalizzazione</b>		
0-3 giorni cefalea mese	1.232,00	-
4-9 giorni cefalea mese	1.380,75	734,33
10-14 giorni cefalea mese	1.074,67	-
15-19 giorni cefalea mese	2.402,00	234,76
20-23 giorni cefalea mese	2.029,50	1.472,66
≥24 giorni cefalea mese	2.417,50	573,31

**Tabella VI.** Costi reali medi inseriti nel modello di Markov, per anno e per stato di salute in ASL Roma A. Dati riferiti a pazienti trattati fra il 2010 ed il 2012

<sup>1</sup> Media dei tre anni considerati (2010-2011-2012)

Stima deterministica	
Totale costi incrementali – prospettiva SSN (€)	261
Totale guadagno incrementale HRQoL (QALY)	0,0655
ICER (€/QALY)	3.983

**Tabella VII.** Risultati del caso base. Orizzonte temporale: 2 anni (108 settimane)

valore utilizzato in sistemi sanitari paragonabili al nostro compreso tra 25.000-40.000 €/QALY guadagnato [22].

### Analisi di sensibilità

L'intervallo di confidenza probabilistico non ha portato l'ICER per QALY guadagnato a valori superiori alle soglie di accettabilità sopracitate. In tutti i casi analizzati l'ICER aumenta fino a un massimo di 30.648 €/QALY, rimanendo sempre all'interno del range di accettabilità.

L'analisi di sensibilità a una via è sintetizzata nel diagramma a tornado riportato in Figura 2, che per mezzo di istogrammi ordinati secondo una logica decrescente, mostra l'impatto della variazione di ogni singolo parametro, sull'aumento o la diminuzione dell'ICER. La variabile che fa variare l'ICER in modo più elastico è il tasso di ospedalizzazione, nello stato di salute di 20-23 giorni di cefalea al mese.

I valori del piano di costo-efficacia sono stati sintetizzati in Figura 3, che mostra i risultati dell'analisi probabilistica multivariata condotta sulla base di 10.000 simulazioni e indica qual è la dispersione dei valori dell'ICER intorno al caso base.

La Figura 4 indica gli stessi valori del piano di costo efficacia, ma ordinati in maniera



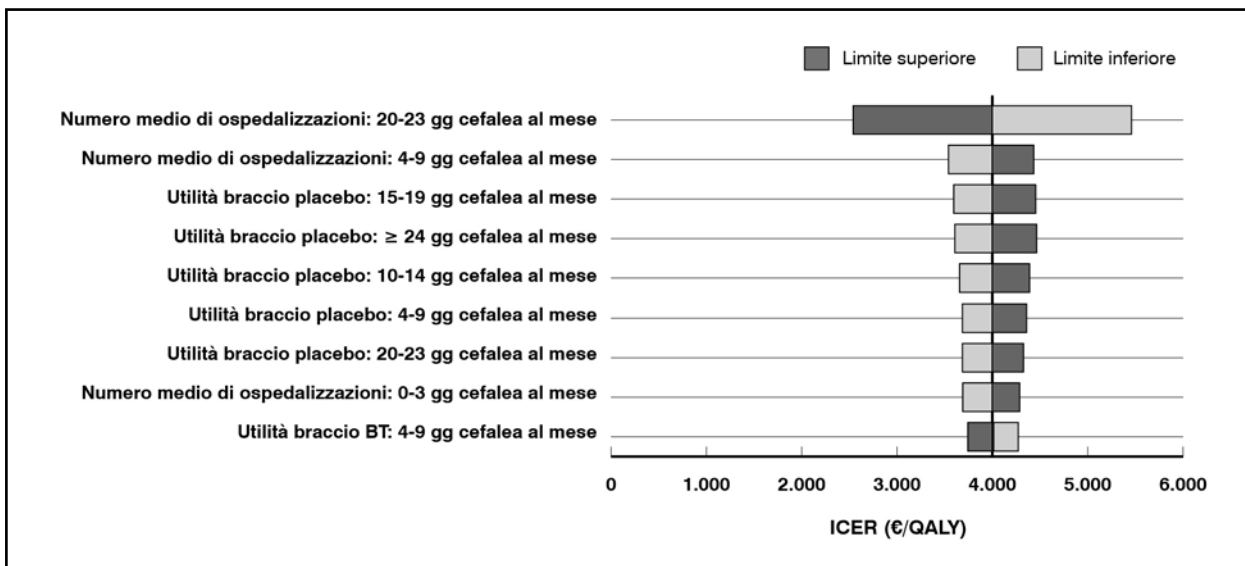


Figura 2. Risultati dell'analisi di sensibilità univariata

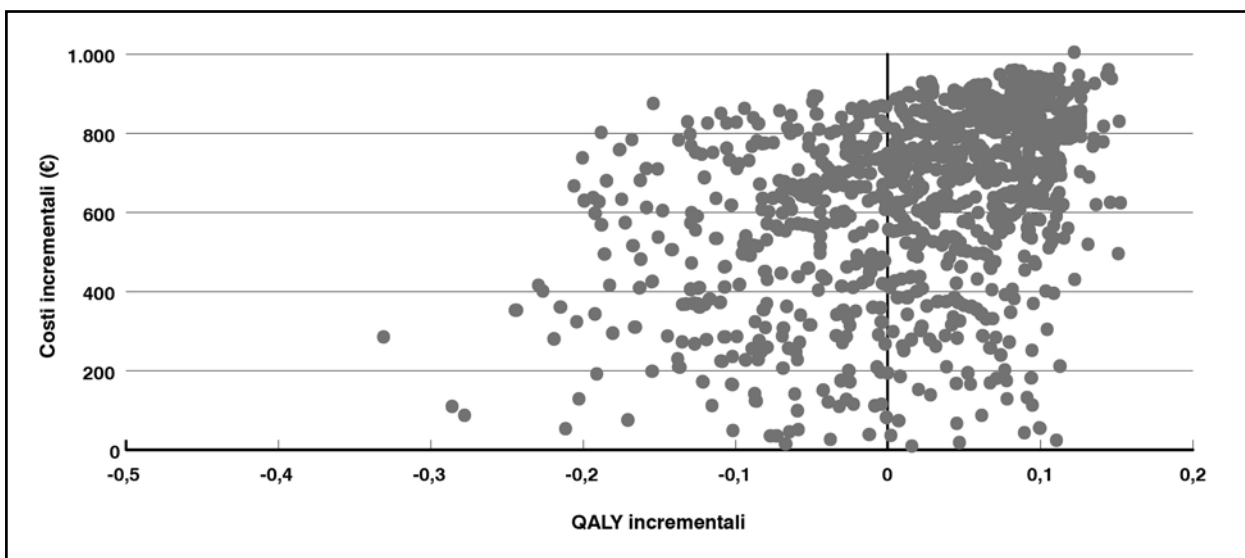


Figura 3. Piano di costo-efficacia

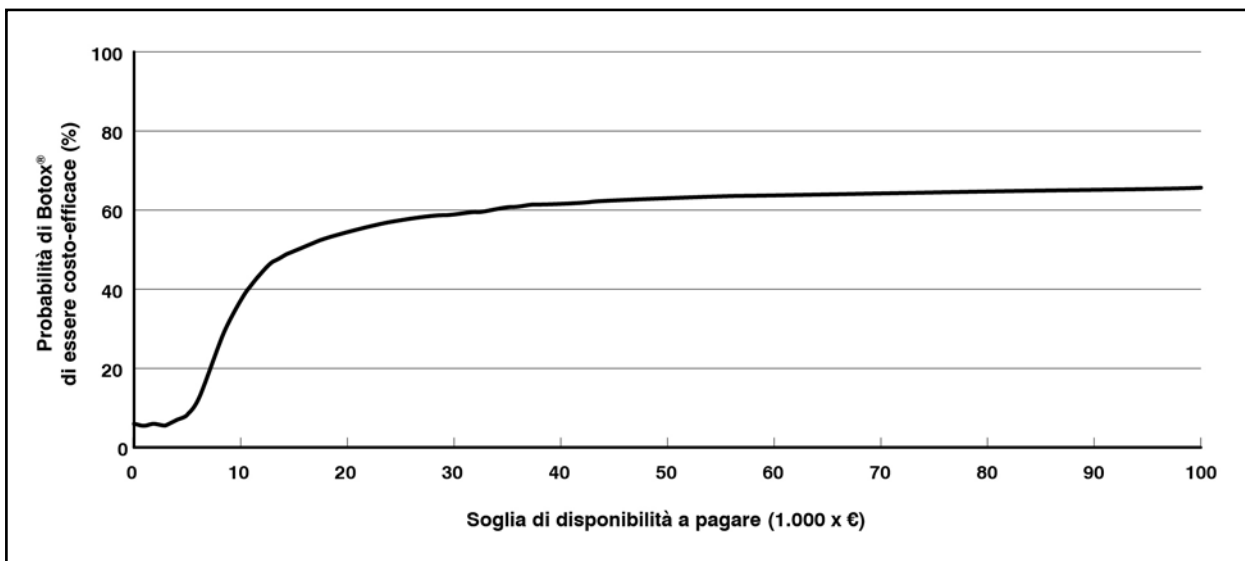


Figura 4. Curva di accettabilità della costo-efficacia (CEAC)

crescente (dal più piccolo al più grande) su una curva di accettabilità (curva di accettabilità della costo-efficacia –CEAC) che per ragioni pratiche è stata troncata a un livello di disponibilità a pagare pari a 100.000 euro. I risultati del piano di costo-efficacia cumulato ci dicono con che probabilità l'ICER è al di sotto delle soglie di accettabilità considerate (*Willingness to Pay* – disponibilità a pagare).

Nel caso specifico, la CEAC riflette come l'ICER rimanga al di sotto della soglia di 20.000 €/QALY con una probabilità superiore al 50%, mentre l'ICER è inferiore alla soglia di 30.000 €/QALY con una probabilità del 60% circa.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'esigenza della ex ASL Roma A di inserire nel percorso diagnostico terapeutico il trattamento con BT ha richiesto una valutazione del trattamento con BT utilizzando i costi reali del percorso dei pazienti, prendendo in considerazione le problematiche di tipo organizzativo nella gestione dell'EC. Questo studio può supportare il decisore istituzionale nel considerare come l'inserimento di una nuova tecnologia sanitaria in un percorso diagnostico terapeutico possa al tempo stesso produrre più salute, rispetto allo status quo, e razionalizzare la spesa sanitaria.

La sovrapposibilità delle caratteristiche della popolazione “reale” della ex ASL Roma A alla popolazione dello Studio PREEMPT (baseline) è stata supportiva ai fini di una riproducibilità degli outcome del modello di Markov sulla popolazione reale. I dati sul consumo di risorse provengono da pazienti reali, ovvero non controllati in un ambiente protetto come quello dello studio registrativo randomizzato e controllato.

I dati di costo dipendono molto dall'organizzazione della ASL di riferimento pertanto potrebbero non essere generalizzabili ad altre località ed avere inciso sul risultato (ad esempio per l'effetto dell'ospedalizzazione).

L'inserimento di BT in un percorso diagnostico terapeutico ben strutturato è finalizzato a migliorare la qualità della vita dei pazienti e nello stesso tempo razionalizzare la spesa sanitaria, ovvero assicurare il miglior stato di salute possibile a fronte delle risorse disponibili. L'obiettivo della presente valutazione è quello di fornire al decisore informazioni utili per consentire di mettere al servizio dei pazienti la nuova tecnologia sanitaria, ovvero una nuova “modalità di intervento” di tipo organizzativo (PDTA) associata ad una nuova terapia farmacologica.

Nel caso base il rapporto costo-efficacia incrementale di BT nel PDTA di una ASL romana rispetto al placebo per la profilassi dell'emicrania cronica ha generato un ICER di 3.983 €/QALY. Il rapporto incrementale tra costo e efficacia è risultato favorevole e al di sotto della soglia di accettabilità esplicitamente o implicitamente utilizzata da molti paesi per le decisioni di rimborsabilità (*range* compreso tra 20.000-30.000 €/QALY guadagnato).

La valutazione economica è stata condotta dal punto di vista del SSN, pertanto è rivolta ad un decisore interessato ai risultati di costo e costo-efficacia che ricadono nell'ambito del sistema sanitario nazionale. Un'evoluzione futura potrebbe essere quella di considerare le utilità calcolate su dati di pazienti italiani.

## ACKNOWLEDGEMENT

Gli autori ringraziano il Prof Matteo Ruggeri dell'Università Cattolica Sacro Cuore di Roma per il suo contributo e supporto cooperativo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988; 8 Suppl 7: 1-96
2. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability HRQol and resource a use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31: 301-15; <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410381145>
3. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010; 11: 289-99; <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>
4. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, et al. Prevalence of headache in an elderly population: attack frequency, disability, and use of medication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 377-81
5. Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs - a nation-wide population-based survey in Sweden. *Cephalalgia* 2004; 24: 455-65
6. World Health Organization. Atlas of headache disorders and resources in the World 2011. Geneva: WHO; 2011

7. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123: 1703-9
8. Cerbo R. Un nuovo PDTA per le cefalee croniche. Decima edizione del Convegno Le politiche del farmaco. Roma, 6 giugno 2013
9. Ruggeri M, Carletto A, Marchetti M. Cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of chronic migraine. *Pharmacoecon Ital Res Art* 2013; 15: 19-33; <http://dx.doi.org/10.1007/s40276-013-0003-5>
10. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache* 2011; 51: 1358-73; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x>
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of headaches in adults. National clinical guideline. Vol. 107. Edinburgh: SIGN, 2008
12. Approvazione Nomenclatore Tariffario Regionale per Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale. D.M. 18.10.2012. Bollettino Ufficiale della Regione Lazio - n. 56. Decreto del Commissario ad acta (delibera del Consiglio dei Ministri del 21 Marzo 2013)
13. Ministero della Salute. Pronto Soccorso e sistema 118. Progetto Mattoni SSN, 2007
14. Gruppo Triage Lazio (a cura di). Il triage ospedaliero. Consultazione rapida dell'attribuzione del codice colore. Laziosanità (Agenzia di Sanità Pubblica Regione Lazio), 2005
15. Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Botox». Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 35 del 11 febbraio 2013 - Serie generale
16. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti – Diagnosis Related Groups (DRG) versione 19
17. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 793-803; <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410364676>
18. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010; 30: 804-14; <http://dx.doi.org/10.1177/0333102410364677>
19. Bloudek LM, Hansen RN, Liu L, et al. Health resource utilization and costs for migraineurs in Scotland. *Value Health*. 2011;14:A207 (abstract PND32)
20. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, et al. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health* 2012; 15: 485-94; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.12.007>
21. ISTAT. Life Tables, anno 2008. Disponibile su: <http://demo.istat.it/unitav/index.html?lingua=eng> (ultimo accesso settembre 2016)
22. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Gruppo di Lavoro coordinato da Giovanni Fattore. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche sanitarie* 2009; 10: 91-9
23. Società Internazionale delle Cefalee (IHS). Classificazione Internazionale delle Cefalee (ICHD-II). Disponibile su [http://ihs-classification.org/it/02\\_klassifikation/02\\_teil1/01.00.00\\_migraine.html](http://ihs-classification.org/it/02_klassifikation/02_teil1/01.00.00_migraine.html) (ultimo accesso settembre 2016)
24. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-9
25. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009; 72: S3-7; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181974b19>
26. Headache Classification Committee; Olesen J, Bousser MG, Diner HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26: 742-6
27. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50: 921-36; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x>

## APPENDICE

Stato di salute (gg di mal di testa su 28 gg)	ICHD	Giustificazione	Reference
0-3		La profilassi non è indicata nei pazienti con meno di 4 giorni di mal di testa al mese.	Lipton et al. (2007) [24]
4-9	ICHD II [23]	I pazienti ricevono un trattamento profilattico a partire da 4 giorni di mal di testa al mese	Lipton et al. (2007) [24]
10-14		Pazienti con episodi di emicrania frequenti a rischio di diventare pazienti con emicrania cronica.	Lipton et al. (2009) [25]
15-19		Basata sulla distribuzione del numero di giorni di mal di testa al basale (media = 20; DS = 4)	PREEMPT pooled data [27]
20-23	ICHD II-R [26]	Ipotesi distributiva per esplorare il movimento dei pazienti all'interno dello stato di salute di emicrania cronica	
≥24		Ipotesi distributiva per esplorare il movimento dei pazienti all'interno dello stato di salute di emicrania cronica	

Tabella IA. Giustificazioni per la definizione degli stati di salute del modello

	Probabilità di transizione	
	Braccio BT	Braccio placebo
<b>Dal basale alla settimana 12</b>		
Da stato 4 a stato 1	0,1350	0,0820
Da stato 4 a stato 2	0,3490	0,2410
Da stato 4 a stato 3	0,2740	0,3450
Permanenza nello stato 4	0,1120	0,1770
Da stato 4 a stato 5	0,0650	0,0470
Da stato 4 a stato 6	0,0050	0,0390
Interruzione trattamento nello stato 4	0,0600	0,0690
Da stato 5 a stato 1	0,0550	0,0700
Da stato 5 a stato 2	0,2050	0,1090
Da stato 5 a stato 3	0,1570	0,2020
Da stato 5 a stato 4	0,2910	0,2790
Permanenza nello stato 5	0,1500	0,1940
Da stato 5 a stato 6	0,0870	0,1160
Interruzione trattamento nello stato 5	0,0550	0,0310
Da stato 6 a stato 1	0,0480	0,0110
Da stato 6 a stato 2	0,0720	0,0330
Da stato 6 a stato 3	0,1080	0,0870
Da stato 6 a stato 4	0,1330	0,2170
Da stato 6 a stato 5	0,2290	0,1300
Permanenza nello stato 6	0,3610	0,5000
Interruzione trattamento nello stato 6	0,0480	0,0220
<b>Dalla settimana 12 alla settimana 24</b>		
Permanenza nello stato 1	0,5000	0,6210
Da stato 1 a stato 2	0,4000	0,2070
Da stato 1 a stato 3	0,0000	0,0340
Da stato 1 a stato 4	0,0000	0,0340
Da stato 1 a stato 5	0,0000	0,0340
Da stato 1 a stato 6	0,0000	0,0000
Interruzione trattamento nello stato 1	0,1000	0,0690
Da stato 2 a stato 1	0,2150	0,0810
Permanenza nello stato 2	0,4860	0,5540
Da stato 2 a stato 3	0,0560	0,2160
Da stato 2 a stato 4	0,0090	0,0410

Continua &gt;

## &gt; Segue

Da stato 2 a stato 5	0,0000	0,0410
Da stato 2 a stato 6	0,0000	0,0140
Interruzione trattamento nello stato 2	0,2340	0,0540
Da stato 3 a stato 1	0,1140	0,0610
Da stato 3 a stato 2	0,3180	0,3070
Permanenza nello stato 3	0,1020	0,3330
Da stato 3 a stato 4	0,0110	0,2020
Da stato 3 a stato 5	0,0000	0,0530
Da stato 3 a stato 6	0,0000	0,0090
Interruzione trattamento nello stato 3	0,4550	0,0350
Da stato 4 a stato 1	0,0280	0,0210
Da stato 4 a stato 2	0,0970	0,0720
Da stato 4 a stato 3	0,1250	0,3090
Permanenza nello stato 4	0,0690	0,3090
Da stato 4 a stato 5	0,0000	0,1550
Da stato 4 a stato 6	0,0000	0,0620
Interruzione trattamento nello stato 4	0,6810	0,0720
Da stato 5 a stato 1	0,0000	0,0000
Da stato 5 a stato 2	0,0580	0,0630
Da stato 5 a stato 3	0,1540	0,1040
Da stato 5 a stato 4	0,1150	0,3130
Permanenza nello stato 5	0,0000	0,3130
Da stato 5 a stato 6	0,0000	0,1880
Interruzione trattamento nello stato 5	0,6730	0,0210
Da stato 6 a stato 1	0,0000	0,0000
Da stato 6 a stato 2	0,0240	0,0000
Da stato 6 a stato 3	0,0000	0,0140
Da stato 6 a stato 4	0,0240	0,0860
Da stato 6 a stato 5	0,0000	0,1290
Permanenza nello stato 6	0,0000	0,7430
Interruzione trattamento nello stato 6	0,9520	0,0290
<b>Dalla settimana 24 in poi</b>		
Permanenza nello stato 1	0,7544	0,6207
Da stato 1 a stato 2	0,2193	0,2069
Da stato 1 a stato 3	0,0044	0,0345
Da stato 1 a stato 4	0,0000	0,0345
Da stato 1 a stato 5	0,0000	0,0345
Da stato 1 a stato 6	0,0000	0,0000
Interruzione trattamento nello stato 1	0,0219	0,0690
Da stato 2 a stato 1	0,3306	0,0811
Permanenza nello stato 2	0,5041	0,5541
Da stato 2 a stato 3	0,0909	0,2162
Da stato 2 a stato 4	0,0124	0,0405
Da stato 2 a stato 5	0,0124	0,0405
Da stato 2 a stato 6	0,0000	0,0135
Interruzione trattamento nello stato 2	0,0496	0,0541
Da stato 3 a stato 1	0,1190	0,0614
Da stato 3 a stato 2	0,2738	0,3070
Permanenza nello stato 3	0,3571	0,3333
Da stato 3 a stato 4	0,1548	0,2018
Da stato 3 a stato 5	0,0119	0,0526
Da stato 3 a stato 6	0,0238	0,0088
Interruzione trattamento nello stato 3	0,0595	0,0351
Da stato 4 a stato 1	0,0000	0,0206

Continua &gt;

> Segue

Da stato 4 a stato 2	0,1892	0,0722
Da stato 4 a stato 3	0,4054	0,3093
Permanenza nello stato 4	0,2703	0,3093
Da stato 4 a stato 5	0,0811	0,1546
Da stato 4 a stato 6	0,0000	0,0619
Interruzione trattamento nello stato 4	0,0541	0,0722
Da stato 5 a stato 1	0,1250	0,0000
Da stato 5 a stato 2	0,0000	0,0625
Da stato 5 a stato 3	0,3750	0,1042
Da stato 5 a stato 4	0,3750	0,3125
Permanenza nello stato 5	0,1250	0,3125
Da stato 5 a stato 6	0,0000	0,1875
Interruzione trattamento nello stato 5	0,0000	0,0208
Da stato 6 a stato 1	0,0000	0,0000
Da stato 6 a stato 2	0,0000	0,0000
Da stato 6 a stato 3	0,5000	0,0143
Da stato 6 a stato 4	0,5000	0,0857
Da stato 6 a stato 5	0,0000	0,1286
Permanenza nello stato 6	0,0000	0,7429
Interruzione trattamento nello stato 6	0,0000	0,0286

**Tabella IIA.** Probabilità di transizione nei due bracci del modello