



performance  
accesso  
scenari appropriatezza  
innovazione  
efficienza integrazione  
bisogni SSN  
empowerment  
regioni  
HTA  
health  
sviluppo  
Italia  
valutazioni  
cronicità  
risorse  
economia  
federalismo  
selettività  
sostenibilità  
equità  
crescita  
welfare

# 11° Rapporto Sanità

L'Universalismo diseguale

## 11<sup>th</sup> Health Report

*Unequal Universalism*

A cura di / Edited by: Federico Spandonaro



performance  
accesso  
appropriatezza  
scenari  
innovazione  
efficienza  
integrazione  
bisogni  
SSN  
empowerment  
regioni  
cura  
salute  
HTA  
europea  
responsabilità  
health  
investimenti  
sviluppo  
federalismo  
selettività  
sostenibilità  
equità  
crescita  
welfare  
economia  
italia  
valutazioni  
cronicità  
risorse

## *Capitolo 14*

### **Analisi per patologia**

14a. L'Epatite C (HCV)

14b. Le malattie oncologiche e il *pricing* dei farmaci

14c. Le malattie rare

## Capitolo 14

### Analisi per patologia

Giannarelli D.<sup>1</sup>, Mancusi R.L.<sup>2</sup>, Ploner E.<sup>2</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>, Spandonaro F.<sup>2</sup>

In continuità con le ultime due edizioni del Rapporto Sanità, anche quest'anno dedichiamo un capitolo ad alcune analisi per patologia: assumiamo quindi una prospettiva trasversale rispetto alle analisi per area di assistenza con cui è organizzato il Rapporto.

La scelta delle aree di analisi, come consueto, deriva da valutazioni relative alla rilevanza sociale delle patologie, dal contenuto di innovazione nelle terapie, scegliendo fra gli approfondimenti specifici fatti nell'anno in corso dai ricercatori del C.R.E.A. Sanità.

Nei contributi ci si astiene da qualsiasi valutazione comparativa fra singole tecnologie alternative, privilegiando la descrizione e la valutazione degli impatti epidemiologici, economici e sociali.

Quest'anno il capitolo prende in considerazione:

- l'epatite C – HCV (Capitolo 14a). Utilizzando come *input* le indagini epidemiologiche su popolazione ge-

nerale effettuate in Italia dall'identificazione del virus in poi (20.654 soggetti screenati per HCV), si è stimato il carico endemico di epatite C sia nazionale che per area geografica, e per coorte omogenea di soggetti

- Le malattie oncologiche e, nello specifico, il *pricing* dei farmaci (Capitolo 14b). Obiettivo dello studio è analizzare ex post le politiche di *pricing* in campo oncologico dell'AIFA, al fine di valutarne la coerenza complessiva in diversi scenari, relativi all'approccio prescelto per la misurazione del "valore".
- Le malattie rare (Capitolo 14c). Si è proceduto a stimare, mediante l'utilizzo delle informazioni presenti nel database amministrativo della Regione Lombardia, la dimensione epidemiologica e conseguentemente il ricorso ai servizi sanitari da parte dei pazienti affetti da MR, analizzandone l'impatto economico sul Servizio Sanitario Regionale (SSR).

<sup>1</sup> Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Unità di Biostatistica

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

## Capitolo 14a L'Epatite C (HCV)

*Mancusi R.L.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>*

### 14a.1. Introduzione

L'infezione da virus dell'Epatite C (HCV) è oggi nel mondo occidentale la causa o concausa più frequente di malattia cronica del fegato, di cirrosi e di epatocarcinoma.

L'epidemiologia dell'infezione da HCV si è significativamente modificata negli ultimi decenni in particolar modo in seguito all'identificazione del virus nel 1989 e al conseguente sviluppo delle metodologie diagnostiche per rilevare l'infezione, nonché della progressiva adozione di misure di protezione e profilassi nei gruppi e nelle procedure a maggior rischio. Attraverso questi interventi soprattutto nei paesi occidentali l'incidenza di nuovi casi si è progressivamente ridotta, mentre la prevalenza dei portatori cronici nella popolazione generale resta in molte aree ancora elevata, per la presenza di coorti di soggetti infettati in era pre-sierologica, ai quali si aggiungono casi di infezione più recente.

Le attuali stime di 150-180 milioni di portatori cronici di HCV nel mondo (Gower, 2014) portano ad una previsione di incremento significativo delle complicanze epatiche (cirrosi scompensata, epatocarcinoma) nei prossimi 10-20 anni, in assenza di interventi terapeutici efficaci.

In Italia, per quanto riguarda il carico endemico dell'epatite C, non sono mai stati condotti studi su un campione rappresentativo di tutta la popolazione. Per contro nel tempo sono stati effettuati svariati studi di siero prevalenza in diverse aree del Paese. Secondo questi studi, la prevalenza dell'epatite C mostra una significativa variabilità in funzione sia dell'età che dell'area geografica. In particolare si evidenzia un progressivo incremento del tasso all'aumentare dell'età, soprattutto nei soggetti nati prima del 1950, ed una tendenza verso tassi più elevati

nelle regioni meridionali e nelle Isole rispetto alle regioni centrali e settentrionali (ISS, 2012).

Pertanto, in Italia l'infezione da HCV mostra un modello epidemiologico diverso rispetto agli altri paesi occidentali: in questi ultimi la prevalenza dell'infezione da HCV è più alta nei giovani e negli adulti che nei soggetti più anziani, mentre in Italia è vero il contrario, suggerendo per il nostro Paese un significativo effetto di coorte. Infatti, si stima che in Italia l'incidenza di picco sia riferibile agli anni 1950 e 1960, principalmente dovuta all'uso generalizzato delle siringhe in vetro per le iniezioni terapeutiche con modalità di sterilizzazione non adeguate a contenere la diffusione del virus dell'HCV; per confronto, ad esempio, negli Stati Uniti il picco di incidenza è individuabile circa 20 anni dopo, intorno al 1980, dovuto essenzialmente all'uso di droghe per via endovenosa (Razawi, 2013; Armstrong, 2000).

Sono stati utilizzati diversi modelli matematici per la stima della prevalenza nazionale con risultati che, pur cogliendo tutti la allarmante dimensione quantitativa del fenomeno, arrivano a stime sensibilmente differenti. Le stime di prevalenza sulla popolazione generale vanno dal 5,1% stimato dall'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (ECDC, 2010) che determina oltre 3 milioni di soggetti sieropositivi per HCV, al 3% (Mariano, 2006), al 1,42% (Da Costa di Bonaventura, 2014) passando dal 2% stimato nel lavoro di Gover (Gover, 2014).

Per colmare le lacune informative, ci siamo posti come obiettivo la stima del carico endemico di Epatite C sia nazionale che per area geografica, con estrapolazione fino al livello regionale e per coorte omogenea di soggetti (per sesso ed anno di nascita), utilizzando come input le indagini epidemiologiche su popolazione gene-

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

rale effettuate in Italia dall'identificazione del virus in poi. Nonché, a partire da queste, come obiettivo secondario, si determinata la stratificazione per livello di gravità della statistica stimata secondo il *Metavir score*, al fine di fornire un quadro complessivo che individui sia per età che per gravità di malattia i possibili bersagli delle nuove terapie anti HCV che, evidenziando un livello percentuale di *Sustained Virological Response (SVR)* % estremamente elevato, possono ormai permettere la pianificazione di politiche sanitarie e quindi strategie di trattamento finalizzate ad una eradicazione della patologia.

## 14a.2. Un modello di stima per il caso "Italia"

Ai fini delle stime di prevalenza sono stati pertanto selezionati 9 riferimenti relativi ad un totale di 20.654 soggetti screenati per HCV, di cui si riportano in Tabella 14a.1. le principali caratteristiche.

Al fine di definire la strategia di stima della prevalen-

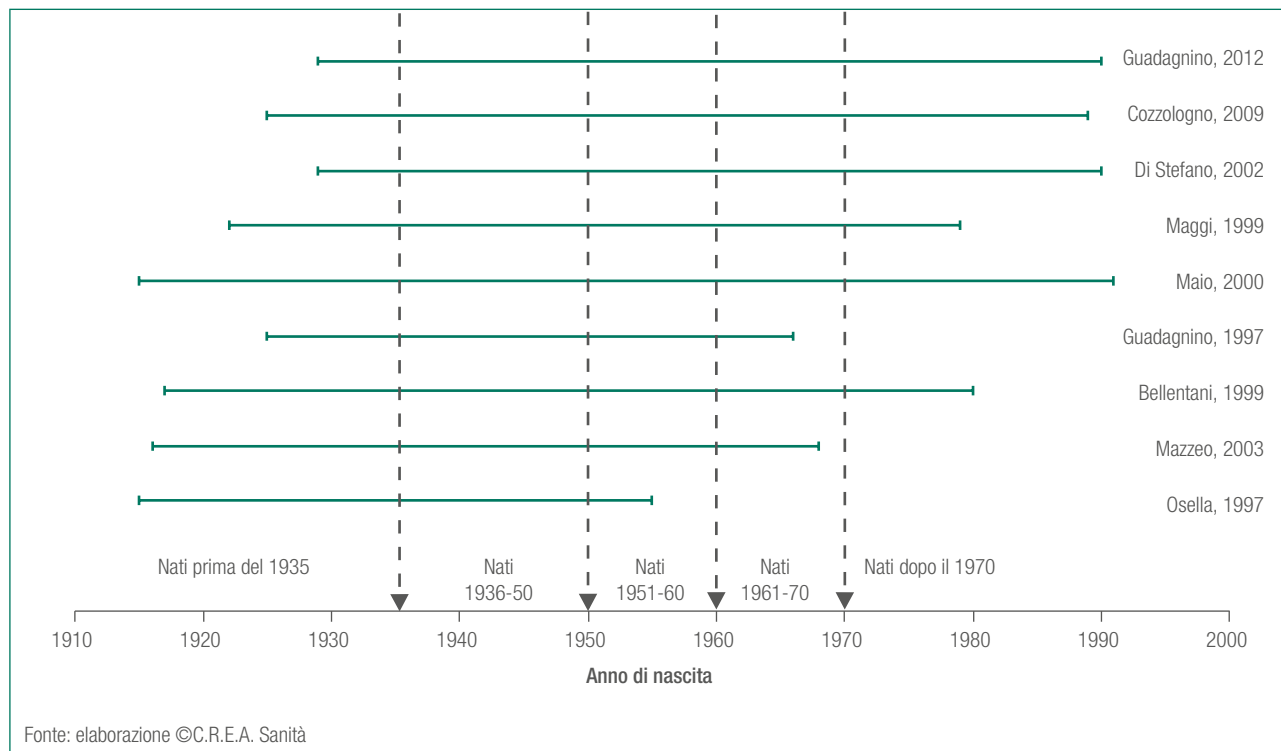
za dell'HCV sulla popolazione italiana è stato necessario tenere in conto due fattori fondamentali nella dinamica di diffusione del virus: il fattore tempo e il fattore geografico.

Relativamente al fattore tempo è evidente come il rischio di infezione si sia negli anni significativamente modificato. In particolare il biennio 1989-90, corrispondente all'identificazione del virus HCV e messa a punto dei primi test virologici specifici, può essere individuato come discriminante tra due epoche che presentano modalità di trasmissione ed intensità di infezione estremamente differenti. In epoca pre-sierologica si evidenzia, in termini di popolazione, un rischio di infezione più esteso legato prevalentemente all'uso di siringhe in vetro, utilizzo che evidenzia una diffusione crescente andando vieppiù a ritroso negli anni. La incapacità di identificare il virus rendeva peraltro a rischio anche pratiche di tipo sanitario diffuse come trasfusioni, dialisi, etc.. Mentre a partire dai primi anni novanta la messa in atto di pratiche di prevenzione e profilassi adeguate hanno via via limitato fino a praticamente annullare tali forme di contagio, arginan-

Tabella 14a.1. Principali caratteristiche degli studi inclusi nella analisi

Studio	Area geografica	Tipo indagine	Coorte Campione n° Responders n°	Anno di rilevazione
Osella, 1997	Puglia Castellana (BA)	Popolazione generale (30 anni e +)	3.500 2.079	1985-1986 (Indagine su siero congelato)
Mazzeo, 2003	Emilia Romagna Loiano e Monghidoro (BO)	Popolazione generale (18-69 anni)	3.572 1.842	1986 (Indagine su siero congelato)
Bellentani, 1999	Emilia Romagna Campogalliano (MO) Friuli Venezia Giulia Cormons (GO)	Popolazione generale (12-65 anni)	10.151 6.917	1991-1993
Guadagnino, 1997	Calabria Serzale (CZ)	Popolazione generale (Tutte le età)	1.400 (1:4 su anagrafe) 1.352	1996
Maio, 2000	Campania Buonlabergo (NA)	Popolazione generale (Tutte le età)	532 488	1997
Maggi, 1999	Lombardia Albavilla (CO)	Popolazione generale (18-65 anni)	3.997 2.403	1997
Di Stefano, 2002	Sicilia Camporeale (PA)	Popolazione generale (Tutte le età)	800 721	1999-2000
Cozzologno, 2009	Puglia Putignano (BA)	Popolazione generale (18 anni e +)	2.550 (1:5 su anagrafe) 2.195	2005-2007
Guadagnino, 2012	Calabria Sersale (CZ)	Popolazione generale (Tutte le età)	1.100 (1:4 su anagrafe) 1.012	2010

Figura 14a.1. Range per anno di nascita dei campioni di popolazione nei nove studi selezionati



do sostanzialmente le nuove infezioni a popolazioni ben identificabili come tossicodipendenti e detenuti. Ai fini della stima di prevalenza sono stati ritenuti trascurabili i rischi di infezione sia per via verticale (madre-bambino) che per via sessuale. Per quanto riguarda l'Italia si evidenzia inoltre complessivamente una più alta prevalenza di HCV nelle regioni del Sud e delle Isole, probabilmente legata ad un più tardivo e lento abbandono nell'uso delle siringhe in vetro. Per tali motivi i campioni di popolazione degli studi selezionati non sono stati analizzati per età ma per anno di nascita, separatamente per due macro aree (Nord e Centro Italia e Sud e Isole). Relativamente agli anni di nascita sono state quindi individuate 5 coorti ritenute omogenee per fattori di rischio.

In Figura 14a.1. si riporta, per i nove studi selezionati, il campo di variazione delle espresso per anno di nascita, le barre verticali indicano le cinque coorti di popolazione individuate.

La stima della quota di HCV RNA positività è stata effettuata con riferimento ai medesimi studi, separatamente per macro-area.

La stima delle meta-prevalenze, per singola coorte ed area geografica, è stata effettuata con il pacchetto MetaXL ver. 2.0<sup>1</sup>.

È stato quindi predisposto un modello markoviano che, a partire dalla distribuzione dei soggetti HCV+ e HCV RNA+, conducesse ad una fotografia plausibile della situazione italiana. I parametri clinici utilizzati, nonché le fonti, sono riportati in Tabella 14a.2.

Considerando che gli studi reperiti sono stati prevalentemente condotti nel periodo 1991-2000 (alcuni in epoca precedente su siero congelato), si è ritenuto che la mera proiezione delle meta-prevalenze sulla popolazione residente al primo gennaio 2014 potesse indurre una sovrastima del fenomeno, soprattutto nella popolazione più anziana. Infatti se per i soggetti più anziani

<sup>1</sup> Jan J Barendregt et al. «Theory and methods Meta-analysis of prevalence». J Epidemiol Community Health doi:10.1136/jech-2013-203104

Tabella 14a.2. HCV: probabilità di transizione annuale

Da	A	Prob.	(95%I.C.)	Fonte
HCV-	HCV+ (18-34 anni)	0,00035	(0,00027-0,00043)*	CADTH, 2007
HCV-	HCV+ (35-69 anni)	0,000001	#	Ns valutazione
HCV-	HCV+ (>70 anni)	0,000001	#	Ns valutazione
HCV+	HCV RNA+ (Nord+Centro Italia)	0,7358	(0,6437-0,8188)	Ns elaborazione (meta-prevalenza)
HCV+	HCV RNA+ (Sud Italia+Isole)	0,6894	(0,5389-0,8226)	Ns elaborazione (meta-prevalenza)
HCV RNA+	F0	0,82	(0,55-0,85)	Razawi, 2013
F0	F1	0,079	(0,076-0,083)	Razawi, 2013
F1	F2	0,06	(0,056-0,063)	Razawi, 2013
F2	F3	0,109	(0,099-0,119)	Razawi, 2013
F3	F4	0,112	(0,097-0,129)	Razawi, 2013
F4	F4s	0,039	(0,016-0,085)	Razawi, 2013
F4+F4s	Trap	0,033	(0,025-0,040)*	CADTH, 2007
F4s+Trap	Dec	0,053	(0,0415-0,0647)	Razawi, 2013

Trap=Trapianto, Dec=decesso legato ad HCV \* = I.C. non riportato definito come  $\pm 22\%$  dell'effetto, # è stata ritenuta ininfluenza la probabilità di infezione nella popolazione adulta ed anziana

si può considerare praticamente annullato il rischio di nuove infezioni dall'altra si può presumere che il carico endemico ad oggi si sia ridimensionato in funzione sia dei nuovi trattamenti specifici che nel tempo sono stati introdotti, che per mortalità specifica da cirrosi scompensata ed epatocarcinoma. Pertanto si è proceduto ad una prima simulazione dal 1995 al 2005 dove oltre ai parametri introdotti nel modello di Markov si è presupposto un tasso SVR del 30,7%<sup>2</sup> sulla quota trattata, ed una seconda simulazione dal 2005 al 2014 dove l'SVR sulla quota trattata è stato impostato al 62,5%<sup>3</sup>.

Per quanto riguarda la stima dei pazienti emersi, intesi come tutti quei soggetti noti ed in carico al SSN, per il modello al 2014 sono stati ipotizzati i seguenti tassi di emersione per stadio (ns valutazione): F0=10%, F1=15%, F2=20%, F3=50%, F4=60%, F4s=80%.

Per la stima della distribuzione per genotipo sono stati considerati sia i 9 studi di popolazione inclusi nel modello di stima delle meta prevalenze, utilizzati so-

stanzialmente per identificare le tendenze geografiche (Nord Centro- Italia vs Sud Italia), che ulteriori studi italiani su popolazione ospedalizzata ed ambulatoriale (Marascio, 2014; D'ambrosio, 2014; Cenci, 2007; Marascio, 2012).

Il modello implementato consente pertanto una stima consistente per età ed area geografica del carico endemico relativamente ai seguenti parametri: prevalenti HCV + ed HCV-RNA + (per Metavir score e genotipo), nonché la quota totale ed emersa della casistica. Nell'analisi i dati sono stati raggruppati in tre fasce d'età (giovani: 18-34 anni; adulti: 35-69 anni; anziani: 70anni e +).

Si riportano in Tabella 14.a.3 i risultati delle simulazioni al 1995, al 2005 ed al 2014. Nei 20 anni considerati è evidente come complessivamente il carico endemico si sia considerevolmente ridotto, i dati riportati in tabella permettono anche di apprezzare il diverso impatto dell'efficacia delle terapie prima e dopo il 2005.

<sup>2</sup> Media semplice del tasso di risposta fino all'introduzione di PegIFN (Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.)

<sup>3</sup> Media semplice del tasso di risposta fino all'introduzione di PegIFN (Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.)

**Tabella 14a.3. Stima del carico endemico dell'infezione da HCV (1995 - 2005 - 2014)**

	Stima al 1995 N° (Prev.%)	Stima al 2005* N° (Prev.%)	Stima al 2014 N° (Prev.%)
Popolazione residente	56.844.408	57.874.753	60.782.668
HCV+	3.174.956 (5,6)	2.293.031 (4,0)	1.573.216 (2,6)
RNA+	2.282.351 (4,0)	1.320.074 (2,3)	831.038 (1,4)
F0	179.395 (0,3)	98.326 (0,2)	69.004 (0,1)
F1	501.121 (0,9)	280.161 (0,5)	147.179 (0,2)
F2	329.537 (0,6)	187.376 (0,3)	96.930 (0,2)
F3	331.198 (0,6)	191.895 (0,3)	103.316 (0,2)
F4	571.664 (1,0)	341.448 (0,6)	221.998 (0,4)
F4S	369.435 (0,6)	220.868 (0,4)	192.611 (0,3)

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

\* Pesatura transizione 1995-2005 per: mortalità generale e specifica, siero versioni, trattamenti (SVR=30,7%)

\*\* Pesatura transizione 1995-2014 per: mortalità generale e specifica, siero versioni, trattamenti (SVR=62,5%)

Complessivamente la casistica HCV+ passa da una prevalenza del 5,6% del 1995 al 2,6% del 2014, con un dimezzamento in valore assoluto della popolazione HCV+ (da oltre 3 milioni a poco meno di 1,6 milioni). Ancora più consistente risulta la contrazione della popolazione HCV RNA+, con una prevalenza che passa nel ventennio in questione dal 4,0% all'1,4%, per un numero in valore assoluto di soggetti al 2014 di poco superiore agli 830.000.

Complessivamente, la distribuzione per sesso rimane approssimativamente costante nel tempo, con una maggiore componente femminile (54,4% dei casi). Si noti che considerando la popolazione al di sotto dei 35 anni, si rileva una prevalenza sulla popolazione specifica dello 0,9% per entrambi i sessi. Come prevedibile, il contrasto a partire dagli anni '90 alle principali vie di trasmissione dell'epidemia ha determinato nel tempo

anche una rilevante modificazione nella composizione per età della popolazione infetta: gli ultrasessantenni HCV+ passano dal 28,1% del 1995 al 45% nel 2014. L'età mediana che si collocava nel 1995 a 61 anni passa a 68 nel 2014. Pertanto la distribuzione di HCV+ per classe di età evidenzia un forte sbilanciamento verso le classi più anziane: solo il 6,4% dei soggetti positivi ha un'età compresa tra 18 e 34 anni per una prevalenza pari allo 0,9%; il 48,3% è tra 35 e 69 anni, con una prevalenza del 2,6%; il 45,3% risulta ultra settantenne con una prevalenza specifica del 7,5%.

Al cambiamento nel tempo dell'eziologia dell'infezione è riconducibile anche la notevole diversità della prevalenza nelle varie aree del Paese, con una prevalenza nel Sud superiore dell'1,8% a quella del Centro-Nord (3,8% vs 2,0%) relativamente alla sieropositività, tale maggior prevalenza risulta invece dello 0,8% rispetto ai soggetti con carica virale (1,9% vs 1,1%).

Dall'analisi dei dati riportati in Tabella 14a.3. si evidenzia come il picco epidemico delle sequele più gravi sia al 2014 già stato superato, i casi di cirrosi e delle sue complicanze risultano inferiori di circa il 56% rispetto alla casistica stimata al 1995; la dinamica del fenomeno lascia presupporre che il punto di picco sia antecedente al 2005, prima quindi della stima prodotta da Deuffic-Burban che stimava per l'Italia il picco intorno al 2008.

La specificità della storia e dell'evoluzione dell'HCV in Italia comporta che la maggior parte dei soggetti prevalenti sia di vecchia o vecchissima infezione, con la conseguenza di una significativa presenza di soggetti HCV RNA+ negli stadi più avanzati di malattia. Secondo le nostre stime, al 2014, sono circa 400.000 i soggetti in cirrosi, cirrosi scompensata ed epatocarcinoma, con un'età media di 69,5 anni, e mediana di 70 anni. Questo quadro epidemiologico ha per conseguenza che, in assenza di politiche mirate all'emersione del fenomeno tra i soggetti in stadio precoce di malattia o fra i soggetti dove ancora è in atto il fenomeno epidemico come i tossicodipendenti, la quota maggiore di soggetti noti ed in carico al Sistema Sanitario Nazionale sia sostanzialmente composta da pazienti anziani o molto anziani.



### 14a.3. Il carico endemico dell'HCV per Regione

Si riporta in Tabella 14a.4. la stima della distribuzione della casistica prevalente per HCV positività, HCV RNA+ e per Metavir score per singola Regione. In Tabella 14a.5. lo stesso dato è espresso in termini di tasso di prevalenza.

Come risulta evidente dall'analisi della distribuzione in Tabella 14a.4. il carico epidemiologico tra le regioni italiane risulta significativamente diversificato. Si ricorda che la stima di prevalenza è stata effettuato per macro area (Nord+Centro Italia e Mezzogiorno, per quest'ultimo i dati disponibili hanno permesso una stima differenziata della prevalenza per sesso) quindi per coorte

per anno di nascita. Pertanto è evidente che all'interno delle macro aree, le differenti prevalenze sono frutto della diversa struttura per età della popolazione.

Dall'analisi della Tabella 14.a.5. è evidente che presi in considerazione i soggetti HCV RNA+ che, indipendentemente dallo stadio di patologia attuale, rappresentano comunque la quota di popolazione che può sia evolvere verso gli stadi più avanzati della malattia che potenzialmente far perdurare l'epidemia, i singoli Sistemi Sanitari Regionali, secondo le nostre stime, si trovano di fronte a quadri epidemiologici significativamente diversi che implicano, qualunque sia la strategia di intervento scelta (eradicazione o cura della casistica emersa più grave – F4 e F4s – con i nuovi anti virali) impegni economici fortemente differenziati.

**Tabella 14a.4. Stima del carico endemico dell'infezione da HCV per Regione, anno 2014**

Regione	HCV+	RNA+	F0	F1	F2	F3	F4	F4S
Piemonte	91.254	50.150	3.806	8.605	5.773	6.247	13.708	12.009
Valle d'Aosta	2.511	1.393	111	246	163	175	375	323
Lombardia	190.914	106.484	8.748	19.005	12.512	13.307	28.465	24.447
Trentino - Alto Adige	18.928	10.599	964	1.933	1.250	1.316	2.775	2.361
Veneto	94.065	52.416	4.344	9.374	6.170	6.559	13.987	11.981
Friuli Venezia Giulia	25.596	14.111	1.040	2.410	1.627	1.766	3.879	3.389
Liguria	35.520	19.156	1.307	3.138	2.157	2.380	5.365	4.809
Emilia Romagna	88.567	48.593	3.804	8.506	5.646	6.045	13.118	11.474
<b>Nord</b>	<b>547.356</b>	<b>302.901</b>	<b>24.124</b>	<b>53.217</b>	<b>35.299</b>	<b>37.795</b>	<b>81.673</b>	<b>70.793</b>
Toscana	77.320	42.345	3.207	7.271	4.872	5.268	11.564	10.163
Umbria	18.292	9.976	783	1.717	1.142	1.232	2.709	2.393
Marche	31.103	16.990	1.365	2.947	1.951	2.096	4.587	4.044
Lazio	109.990	61.583	5.335	11.196	7.284	7.681	16.246	13.841
<b>Centro</b>	<b>236.705</b>	<b>130.894</b>	<b>10.691</b>	<b>23.131</b>	<b>15.250</b>	<b>16.277</b>	<b>35.105</b>	<b>30.441</b>
Abruzzo	54.964	27.019	2.073	4.647	3.104	3.342	7.318	6.535
Molise	13.237	6.446	495	1.096	733	793	1.751	1.578
Campania	205.533	105.189	9.824	19.388	12.488	13.073	27.270	23.145
Puglia	156.495	78.778	6.623	13.927	9.169	9.775	21.001	18.283
Basilicata	23.286	11.453	930	1.987	1.315	1.410	3.073	2.738
Calabria	75.813	37.839	3.269	6.699	4.380	4.659	10.031	8.801
Sicilia	192.689	96.713	8.369	17.131	11.215	11.935	25.657	22.407
Sardegna	67.137	33.804	2.606	5.957	3.977	4.256	9.119	7.889
<b>Mezzogiorno</b>	<b>789.155</b>	<b>397.242</b>	<b>34.189</b>	<b>70.832</b>	<b>46.381</b>	<b>49.244</b>	<b>105.219</b>	<b>91.377</b>
<b>Italia</b>	<b>1.573.216</b>	<b>831.038</b>	<b>69.004</b>	<b>147.179</b>	<b>96.930</b>	<b>103.316</b>	<b>221.998</b>	<b>192.611</b>

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

Tabella 14a.5. Stime di prevalenza del carico endemico dell'infezione da HCV per Regione, anno 2014

Regione	Popolazione	Prevalenza % HCV+	Prevalenza %HCV RNA+	Prevalenza % (F4+F4s)
Piemonte	4.436.798	2,06%	1,13%	0,58%
Valle d'Aosta	128.591	1,95%	1,08%	0,54%
Lombardia	9.973.397	1,91%	1,07%	0,53%
Trentino - Alto Adige	1.051.951	1,80%	1,01%	0,49%
Veneto	4.926.818	1,91%	1,06%	0,53%
Friuli Venezia Giulia	1.229.363	2,08%	1,15%	0,59%
Liguria	1.591.939	2,23%	1,20%	0,64%
Emilia Romagna	4.446.354	1,99%	1,09%	0,55%
<b>Nord</b>	<b>27.785.211</b>	<b>1,97%</b>	<b>1,09%</b>	<b>0,55%</b>
Toscana	3.750.511	2,06%	1,13%	0,58%
Umbria	896.742	2,04%	1,11%	0,57%
Marche	1.553.138	2,00%	1,09%	0,56%
Lazio	5.870.451	1,87%	1,05%	0,51%
<b>Centro</b>	<b>12.070.842</b>	<b>1,96%</b>	<b>1,08%</b>	<b>0,54%</b>
Abruzzo	1.333.939	4,12%	2,03%	1,04%
Molise	314.725	4,21%	2,05%	1,06%
Campania	5.869.965	3,50%	1,79%	0,86%
Puglia	4.090.266	3,83%	1,93%	0,96%
Basilicata	578.391	4,03%	1,98%	1,00%
Calabria	1.980.533	3,83%	1,91%	0,95%
Sicilia	5.094.937	3,78%	1,90%	0,94%
Sardegna	1.663.859	4,04%	2,03%	1,02%
<b>Sud</b>	<b>20.926.615</b>	<b>3,77%</b>	<b>1,90%</b>	<b>0,94%</b>
<b>Italia</b>	<b>60.782.668</b>	<b>2,59%</b>	<b>1,37%</b>	<b>0,68%</b>

Fonte: elaborazione C.R.E.A. Sanità

#### 14a.4. Riflessioni finali

L'introduzione sul mercato dei nuovi farmaci anti HCV, dotati di livelli altissimi di efficacia, mentre apre la prospettiva di una possibile eradicazione della patologia, almeno a livello locale, pone il problema della sostenibilità legata all'alto costo dei nuovi farmaci.

I vincoli economici sembrano indirizzare le autorità sanitarie italiane<sup>4</sup> a trattare prioritariamente i soggetti emersi più gravi, o che emergeranno negli anni, per reperto occasionale o per evoluzione della patologia.

Questo tipo di strategia di intervento, di fatto implica il trattamento prevalentemente di soggetti anziani

o molto anziani, e non sembra possa portare ad una rapida eradicazione della patologia.

Si consideri che le ipotesi adottate in tema di emergenza portano a stimare una quota del 47% di soggetti HCV RNA+ non noti ai servizi sanitari.

Pertanto è auspicabile che vengano almeno valutate strategie e politiche di intervento proattive che permettano l'emersione della casistica non nota, soprattutto nelle fasce più giovani della popolazione a rischio.

Non secondario, rispetto al nostro modello di stima, è la significativa differenza del carico endemico dell'HCV tra le diverse Regioni italiane, che indipendentemente dalle politiche di intervento messe in atto,

<sup>4</sup> AIFA (<https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/survey/index>)

evidenziano una casistica di HCV RNA+ e di stadi avanzati di patologia (F4+F4s), che in proporzione sulla popolazione residente, in alcune Regioni soprattutto concentrate nell'Italia meridionale risultano più che doppi rispetto ad alcune realtà del Centro e Nord Italia, che dovranno pertanto implicare forme di finanziamento ad hoc che non possono per forza di cose seguire *tout court* la ripartizione usuale del fondo sanitario nazionale.

## Riferimenti bibliografici

- Gower E, Estes C, Blach S, et al.: Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, Volume 61, Issue 1, Pages S45-S57 (November 2014) DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.027
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J: The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 148–162
- Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 1995;171:1607–1610.
- Inserire biblio
- Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):974-85.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.054. Epub 2012 Aug 2.
- ECDC TECHNICAL REPORT Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies, September 2010 [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20EU\\_neighbourhood.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf)
- Mariano A, Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Future burden of hepatitis C virus infection: the case of Italy. In: 41st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Vienna, Austria, April 26-30. 2006.
- daCosta Di Bonaventura M, Yuan Y, Wagner JS, L'Italien GJ, Lescauwet B, Langley P. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug; 24(8):869-77. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283551dee.
- Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, Dambrosio V, Poliandri G, Bozza A, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27:235-8.
- Raffaele A, Valenti M, Iovenitti M, Metani A, Bruno ML, Altobelli E, et al. High prevalence of HCV infection among the general population in a rural area of central Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:41-6.
- Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imperato M, Filippini P. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*. 2005 Apr; 75(4):522-7.
- Stroffolini T, D'Egidio PF, Aceti A, Filippini P, Puoti M, Leonardi C, Almasio PL; DAVIS Drug Addicted, HCV Prevalence in Italy an Epidemiological, Observational, Cross-Sectional, Multicenter Study Participating Centers. *J Med Virol*. 2012 Oct; 84(10):1608-12. doi: 10.1002/jmv.23370. Hepatitis C virus infection among drug addicts in Italy.
- Brandolini M, Novati S, De Silvestri A, Tinelli C, et al. Prevalence and epidemiological correlates and treatment outcome of HCV infection in an Italian prison setting. *BMC Public Health* 2013, 13:981 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/981>
- Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in north-western Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:660-5.
- Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, Pannozzo F, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50:693-6.
- Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41:1151-9.
- Osella AR, Misciagna G, Leone A, Di Leo A, Fiore G.

- Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. *J Hepatol* 1997; 27:30-5.
18. Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, Dormi A, Festi D, Collecchia A, et al. Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut* 2003;52:1030-4
  19. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880
  20. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997; 26:1006-11.
  21. Maio G, d'Argenio P, Stroffolini T, Bozza A, Sacco L, Tosti ME, Intorcchia M, Fossi E, d'Alessio G, Kondili LA, Rapicetta M, Mele A. Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a southern Italian town. *J Hepatol*. 2000 Jul; 33(1):116-20.
  22. Maggi G, Armitano S, Brambilla L, Brenna M, Cairo M, Galvani G, et al. Hepatitis C infection in an Italian population not selected for risk factors. *Liver* 1999; 19:427-31.
  23. Di Stefano R., Stroffolini T, Ferraro D, Usticino A, Valenza LM, Montalbano L, et al. Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for iatrogenic transmission. *J Med Virol* 2002; 67:339-44.
  24. Cozzolongo R, Osella AR, Elba S, Petruzzi J, Buongiorno G, Giannuzzi V, Leone G, Bonfiglio C, Lanzilotta E, Manghisi OG, Leandro G, et al. Epidemiology of HCV infection in the general population: a survey in a southern Italian town. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov; 104(11):2740-6. doi: 10.1038/ajg.2009.428. Epub 2009 Jul 28.
  25. Guadagnino V, Stroffolini T, Caroleo B, Menniti Ippolito F, Hepatitis C virus infection in an endemic area of Southern Italy 14 years later: evidence for a vanishing infection. *Dig Liver Dis*. 2013 May; 45(5):403-7. doi: 10.1016/j.dld.2012.10.014. Epub 2012 Nov 28.
  26. Jan J Barendregt et al. Theory and methods Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* doi:10.1136/jech-2013-203104
  27. Remis RS. Modelling the incidence and prevalence of hepatitis C infection and its sequelae in Canada, 2007. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007 <http://www.phac-aspc.gc.ca/sti-its-survepi/model/pdf/model07-eng.pdf>.
  28. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164–2170.
  29. Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD
  30. Marascio N, Matera G, Quirino A, Giacchetti A, Barreca G et al. Eleven-Year Distribution Pattern of Hepatitis C Virus in Southern Italy. *Journal of Pathogens* Volume 2012, Article ID 631095, 7 pages doi:10.1155/2012/631095
  31. Marascio N, Liberto MC, Barreca GS, Zicca E et al. Update on epidemiology of HCV in Italy: focus on the Calabria Region *BMC Infectious Diseases* 2014, 14(Suppl 5):S2 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/S5/S2>
  32. D'Ambrosio R, Aghemo A, De Francesco R, Rumi MG, et al. The association of IL28B genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 25;15(5):7213-24. doi: 10.3390/ijms15057213.
  33. Cenci M, Massi M, Alderisio M, De Soccio G, Recchia O. Prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes and Increase of Type 4 in Central Italy: An Update and Report of a New Method of HCV Genotyping. *Anticancer Research* 27: 1219-1222 (2007)

## Capitolo 14b

### Le malattie oncologiche e il *pricing* dei farmaci

Giannarelli D.<sup>1</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>, Spandonaro F.<sup>2</sup>

#### 14b.1. Introduzione

Negli ultimi anni la valutazione della costo-efficacia dei trattamenti ha assunto un ruolo sempre maggiore nella definizione dell'accettabilità sociale dei prezzi dei trattamenti.

Questo è particolarmente vero in oncologia, dove il processo risulta particolarmente complesso, data l'ampia scelta di *endpoint* considerabili per la misurazione dell'efficacia dei trattamenti e i differenti approcci delle agenzie regolatorie. L'*overall survival* (OS) viene spesso considerata quale *endpoint* "primario" per determinare il "valore" di un farmaco oncologico, e la mediana della sopravvivenza viene solitamente utilizzata come parametro di misurazione.

Tuttavia, il fatto che da un lato i tumori differiscano per severità, caratteristiche e risposta dei pazienti al trattamento e, dall'altro, che le molecole si differenzino per meccanismo di azione, suggerisce l'opportunità di una riflessione sull'utilizzo dell'OS mediana (Karweit J. et al. 2011; Karweit J. et al. 2012), come anche sulla utilità di un approccio che integri eventualmente altre dimensioni di valutazione, in una logica complessiva di *Health Technology Assessment* (HTA) (Deves et al. 2011).

A tal fine sono state analizzate *ex post* le politiche di *pricing* in campo oncologico dell'AIFA, al fine di valutare la coerenza complessiva in diversi scenari, relativi all'approccio prescelto per la misurazione del "valore".

L'analisi ha preso in considerazione tutte le molecole, autorizzate negli ultimi 10 anni in Italia, in prima linea nel cancro metastatico.

In particolare nei confronti effettuati è stato assunto come *endpoint* di efficacia l'OS, mentre sono stati

considerati due differenti parametri di misurazione: mediana e media.

Sono stati quindi messi in relazione, mediante un modello di regressione statistica multivariata, i costi delle terapie utilizzati come terapia di prima linea metastatica con la loro efficacia, tenendo in considerazione la dimensione del mercato potenziale e l'anno di immissione in commercio.

Le variabili utilizzate nella regressione sono:

C = costo medio della terapia;

M = beneficio della molecola espresso in incrementi assoluti medi dell'OS mediana;

m = beneficio della molecola espresso come incrementi assoluti medi dell'OS media;

Q = mercato potenziale, ovvero pazienti potenzialmente eleggibili (espressa in valori percentuali rispetto al mercato più piccolo tra quelli considerati);

A = anno di immissione in commercio (espressa in numero di anni trascorsi dalla registrazione della molecola più "vecchia").

Assumendo che il costo dei comparatori sia omogeneo e trascurabile rispetto a quello delle molecole analizzate, i costi stimati sono interpretabili come *proxy* dei costi incrementali. Pertanto il modello di regressione è stato stimato imponendo l'intercetta nulla: in un'ottica di *value based pricing*, l'efficacia incrementale nulla corrisponde ad un costo incrementale e quindi ad un *premium price* nullo.

Si deve sottolineare che nell'analisi non vengono considerati gli sconti confidenziali e questo, per alcune singole molecole, può portare a *bias* rilevanti nel costo di terapia attribuito.

<sup>1</sup> Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Unità di Biostatistica

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Tabella 14b.1. Riepilogo del modello

Modello	R	R-quadrato	R-quadrato corretto	Errore standard della stima
1.C=a*m+b*Q+d*A	0,905	0,819	0,764	18.759,177
2.C=a*M+b*Q+d*A	0,892	0,796	0,735	19.881,725

Fonte: elaborazione su dati IMS e revisione bibliografica - © C.R.E.A. Sanità

Tabella 14b.2. Coefficienti del modello

Modello	Var. ind.	Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati	t	p-value
		R	R	R-quadrato		
1.C=a*m+b*Q+d*A	M	9.793,873	2.540,418	0,754	3,855	0,003
	Q	-8,520	10,684	-0,150	-0,797	0,444
	A	2.356,102	1.812,062	0,298	1,300	0,223
2.C=a*M+b*Q+d*A	M	4.717,031	1.354,126	0,588	3,483	0,006
	Q	-12,535	11,476	-0,221	-1,092	0,300
	A	4.672,355	1.646,333	0,590	2,838	0,018

Fonte: elaborazione su dati IMS e revisione bibliografica - © C.R.E.A. Sanità

Di seguito i risultati delle regressioni effettuate.

Le variabili inserite nel modello spiegano l'81,9% della varianza dei costi considerando come parametro di beneficio la media di sopravvivenza e il 79,6% considerando come parametro la mediana.

Nel modello 1 l'incremento della media di sopravvivenza risulta il solo fattore statisticamente significativo ( $p=0,003$ ); le altre variabili, seppure non significative, risultano avere il segno atteso.

Nella seconda specificazione, che considera come variabile di efficacia l'incremento della mediana di sopravvivenza, risultano significative e con il segno atteso tale variabile ( $p=0,006$ ) e anche l'anno di immissione in commercio ( $p=0,018$ ). La variabile quantità, pur con il segno atteso, non risulta statisticamente significativa; in particolare la dimensione di mercato è negativamente correlata al costo.

Dall'analisi emerge come l'ICER (approssimato per eccesso) medio per i farmaci considerati sia pari a € 117.526 considerando come parametro di efficacia la media e € 56.604 considerando come parametro di efficacia la mediana.

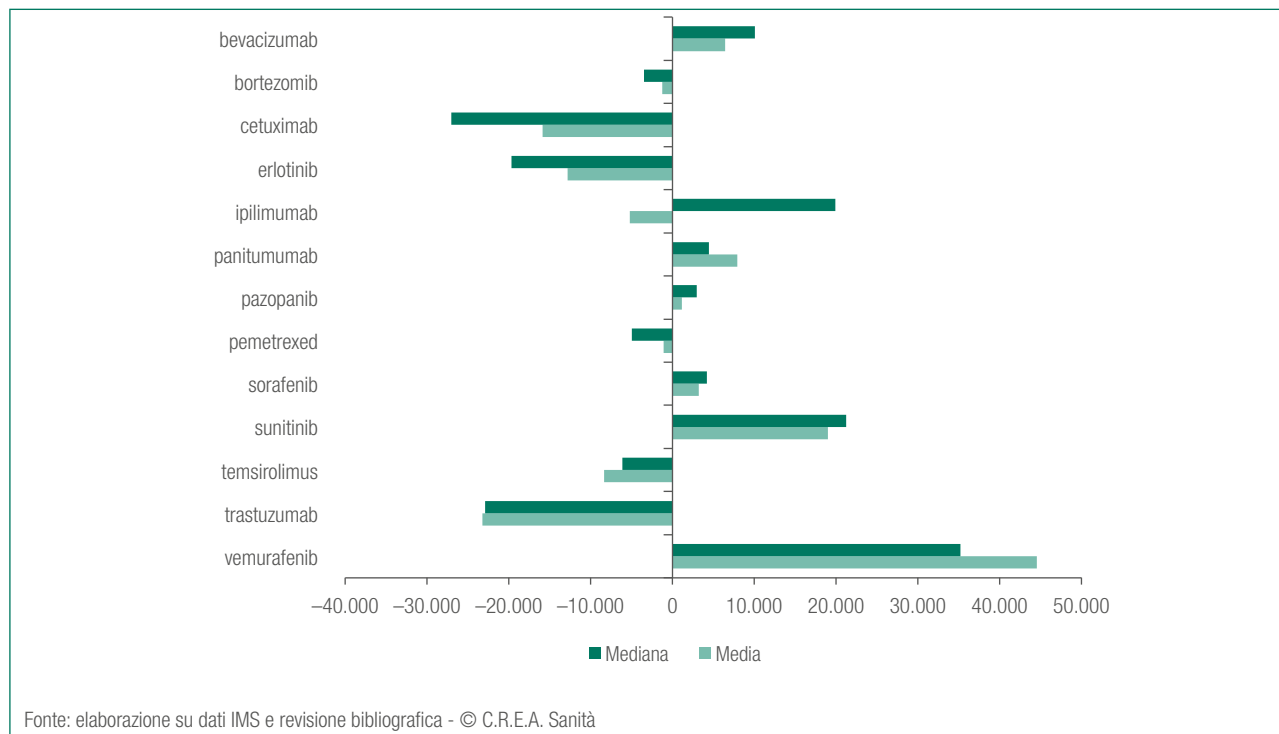
Nella figura 14b.1 sono riportati i residui della regressione effettuata sui valori assoluti dei benefici, dai quali è possibile desumere l'indicazione di quanto il *pricing* delle

single molecole abbia generato scostamenti dall'ipotesi di perfetta omogeneità nell'attribuzione di valore rispetto agli *endpoint* considerati. In particolare, valori positivi indicano prezzi (e quindi costi) superiori all'atteso.

Dalle analisi effettuate emergono differenze significative di *pricing*, correlate tanto all'*endpoint* considerato, quanto alla modalità di misurazione. Alcune molecole come il cetuximab, il trastuzumab, il temsirolimus, l'erlotinib ed in misura nettamente inferiore il pemetrexed, evidenziano in tutte le situazioni scarti negativi (e quindi prezzi inferiori all'attesa) che raggiungono valori anche superiori a € 20.000 per l'intero ciclo di terapia. Al contrario il vemurafenib, il sunitinib ed in misura molto inferiore il pazopanib, mostrano scarti positivi (superiori a € 30.000 euro per il vemurafenib e a € 20.000 per il sunitinib) e quindi prezzi superiori all'atteso. L'unico farmaco in cui lo scarto si inverte a seconda che vengano usate le mediane piuttosto che le medie è l'ipilimumab: si consideri che si tratta dell'unica molecola immuno-terapica nel campione considerato.

Va sottolineato che nell'analisi dei dati bisogna tener conto del fatto che non si è potuto considerare l'effetto di altri parametri di efficacia rilevanti, quali sicurezza, qualità della vita dei pazienti, modifiche nel ricorso alle ospedalizzazioni, etc.

Figura 14b.1. Residui della regressione del costo su beneficio assoluto, quantità, anno di immissione in commercio



## 14b.2. Riflessioni finali

L'analisi condotta ha permesso di apprezzare quanto la determinazione del valore dei farmaci oncologici dipenda dall'*endpoint* considerato e dal parametro di misurazione (media o mediana) utilizzato.

Le differenti caratteristiche e severità dei tumori, nonché le differenti risposte dei pazienti al trattamento e i differenti meccanismi di azione dei farmaci, suggeriscono l'opportunità di una riflessione sull'utilizzo delle diverse misure di beneficio nel processo di negoziazione. Questo appare tanto più significativo in presenza dell'avvento degli immuno-terapici, per i quali eventuali *premium price* possono essere "apparenti" considerando come misura di valore la media di sopravvivenza (come giustificato dal meccanismo di azione specifico) piuttosto che la mediana.

L'effetto confondente delle dimensioni di mercato, appare limitato, sebbene si osservi una debole evidenza su una relazione negativa fra prezzi e volumi; appare doveroso sottolineare come le dimensioni dei mercati siano comunque molto difforni e le condizioni

di accesso al mercato a livello internazionale rendano la relazione prezzi volumi intrinsecamente non lineare: caso esemplare è quello delle molecole con indicazioni per i NSCLC. Tra l'altro l'"effetto quantità" potrebbe anche essere nascosto da eventuali accordi *price/volume* confidenziali.

Non si evidenziano *trend* temporali di riduzione del prezzo di rimborso: AIFA sembra avere mantenuto livelli sostanzialmente omogenei di riferimento nei 10 anni considerati.

## Riferimenti bibliografici

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug

19. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302
- Chapman P.B., Hauschild A., Robert C, Haanen J. B., Ascier-  
to P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M.,  
Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf  
D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M.,  
Eggermont A.M.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson  
B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A. for the  
BRIM-3 Study Group Improved Survival with Vemurafenib  
in Melanoma with BRAF V600E Mutation *N Engl J Med*  
2011; 364:2507-2516
- Davies A., Briggs A., Schneider J., Levy A., Ebeid O., Wagner  
S, Kotapati S., Ramsey S. The Ends Justify the Mean:  
Outcome Measures for Estimating the Value of New Can-  
cer Therapies. *Value in Health* november 2011
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Ba-  
rugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem  
J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasi ska-Morawiec M,  
Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F,  
Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III  
study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treat-  
ment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014  
Jul;25(7):1346-55.
- Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B,  
Bracarda S, Ravaud A, Golding S, Jethwa S, Sneller V.  
Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in  
patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN):  
final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010 May  
1;28(13):2144-50
- Guyot P, Welton NJ, Ouwens JN, Ades AE. Survival time out-  
comes in randomized, controlled trials and meta-analy-  
ses: the parallel universes of efficacy and cost-effective-  
ness. *Value Health*. 2011;14:640-646.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T,  
Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S,  
Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kab-  
binavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and  
leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*.  
2004 Jun 3;350(23):2335-42
- Josep M. Llovet, Sergio Ricci, Vincenzo Mazzaferro, Phil-  
ip Hilgard, Edward Gane, Jean-Frédéric Blanc, Andre  
Cosme de Oliveira, Armando Santoro, Jean-Luc Raoul,  
Alejandro Forner, Myron Schwartz, Camillo Porta, Ste-  
fan Zeuzem, Luigi Bolondi, Tim F. Greten, Peter R. Gal-  
le, Jean-François Seitz, Ivan Borbath, Dieter Häussinger,  
Tom Giannaris, B.Sc., Minghua Shan, Marius Moscovici,  
Dimitris Voliotis, and Jordi Bruix, M.D. for the SHARP In-  
vestigators Study Group Sorafenib in Advanced Hepato-  
cellular Carcinoma *N Engl J Med* 2008; 359:378-390
- Karweit J. et al. Assessing Relative Clinical Value Across Tu-  
mor Types in Metastatic Disease presented at the ISPOR  
14th Annual European Congress, November 5-8, 2011
- Karweit J. et al. Assessing Relative Clinical Value Across  
Tumor Types in Metastatic Disease Madrid, Spain, ISPOR  
15th Annual European Congress, November 3-7, 2012;  
Berlin, Germany
- Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R,  
Mitchell SS, Sridhara R, Pazdur R. FDA approval sum-  
mary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell  
carcinoma *Oncologist*. 2010;15(4):428-35
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo  
J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti  
E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Har-  
menberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L,  
Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK.  
Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carci-  
noma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Gar-  
be C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson  
N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon  
P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen  
TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus  
dacarbazine for previously untreated metastatic melano-  
ma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti  
B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, San-  
chez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T,  
Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin  
E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez  
U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa  
J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J,  
Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu  
D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bom-  
baron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo  
C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de  
Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron  
M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collab-



- oration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):239-46.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, Spicka I, Petrucci MT, Pahlumbo A, Samoiloa OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Schots R, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG; VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma *N Engl J Med* 2008; 359:906-917
- Sandler A., Gray R, Perry M.C., Brahmer J., Schiller J.H., Dowlati A., Lilienbaum R., Johnson D. H.. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer *N Engl J Med* 2006; 355:2542-2550
- Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellempgaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543-51
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001 Mar 15;344(11):783-92
- Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, Schöffski P, Aglietta M, Staddon AP, Beppu Y, Le Cesne A, Gelderblom H, Judson IR, Araki N, Ouali M, Marreaud S, Hodge R, Dewji MR, Coens C, Demetri GD, Fletcher CD, Dei Tos AP, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012 May 19;379(9829):1879-86
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer *N Engl J Med* 2009; 360:1408-1417
- Vermorken J.B., Mesia R., Fernando Rivera, Eva Remenar, Andrzej Kawecki, Sylvie Rottey, Jozsef Erfan, Dmytro Zabolotnyy, Heinz-Roland Kienzer, Didier Cupissol, Frederic Peyrade, Marco Benasso, Ihor Vynnychenko, Dominique De Raucourt, Carsten Bokemeyer, Armin Schueler, M.S., Nadia Amellal, and Ricardo Hitt, Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer *N Engl J Med* 2008; 359:1116-1127

## Capitolo 14c Le malattie rare

Ploner E.<sup>1</sup>, Polistena B.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>

### 14c.1. Introduzione

Le malattie rare (MR) rappresentano un importante banco di prova per i servizi sanitari, sia per gli aspetti morali ed etici che implica il saper far fronte ai bisogni di una fascia di popolazione fragile e numericamente piccola, e quindi di minor interesse per la classe politica, sia per la sfida che porta all'organizzazione assistenziale, chiamata a rispondere in modo fortemente individualizzato ai bisogni dei pazienti.

Per tale ragione il Consiglio d'Europa ha emanato già nel 2009 una Raccomandazione che sollecitava gli Stati Membri ad elaborare, ed adottare, nel quadro dei propri sistemi sanitari e sociali, piani e strategie nazionali per le MR; in Italia, il Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) è stato approvato il 16 Ottobre 2014. Il percorso appare appena all'inizio; lo stesso Piano Nazionale rappresenta il necessario *framework* per sviluppare azioni efficaci ed efficienti per dare risposte ai bisogni dei pazienti con MR, ma necessita a sua volta di evidenze che supportino le scelte da operare localmente.

Per contribuire a fornire informazioni utili all'implementazione del PNMR si è proceduto a stimare, mediante l'utilizzo delle informazioni presenti nel *database* amministrativo della Regione Lombardia (Regione con un numero di abitanti superiore a 9 mln.), la dimensione epidemiologica e conseguentemente il ricorso ai servizi sanitari da parte dei pazienti affetti da MR, analizzandone l'impatto economico sul Servizio Sanitario Regionale (SSR).

Appare opportuno ricordare che viene definita MR una patologia che ha prevalenza non superiore a 5 casi ogni 10.000 abitanti (Decisione N. 1295/99/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 29 Aprile 1999).

L'analisi è stata però condotta selezionando i soggetti in possesso di esenzione per patologie rare: sfuggono, quindi, alla rilevazione le malattie non diagnosticate o non ancora riconosciute amministrativamente, ovvero i casi in cui il paziente ha deciso di non chiedere l'esenzione.

La sottostima epidemiologica si riduce molto in termini economici, in quanto criterio fondamentale per la previsione del diritto all'esenzione è la rilevanza dell'impatto economico: in altri termini, le patologie significativamente costose dovrebbero essere tutte fra quelle censite, a meno dei casi di singoli pazienti che rinunciano volontariamente all'esenzione.

Con i caveat enunciati, possiamo osservare che le esenzioni per MR in Lombardia nel 2012 sono 45.188, riferite a 44.548 soggetti esenti per MR, per effetto di alcuni casi di esenzione multipla.

In tale numero non sono considerati né i soggetti affetti da celiachia (25.355), la cui prevalenza è risultata largamente maggiore della prefissata soglia del 5 per 10.000, né coloro che nel corso del 2012 sono deceduti (eliminati dal campione per evitare *bias* legati ai costi di morte).

Sulla base dei criteri sopra citati, la prevalenza complessiva delle MR identificate nella popolazione lombarda, nel 2012, risulterebbe quindi pari allo 0,46% della popolazione residente, con una significativa differenza di genere: 0,53% per le femmine e 0,39% per i maschi.

Guardando alla distribuzione per età si osserva un picco nell'età adolescenziale (età 10-19), dove si concentra l'11,6% dei malati rari e un altro nella classe 40-49 anni, nella quale si trova il 17,2% dei soggetti affetti da malattia rara.

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Figura 14c.1. Malati rari, distribuzione per età nella Regione Lombardia. Valori %, anno 2012

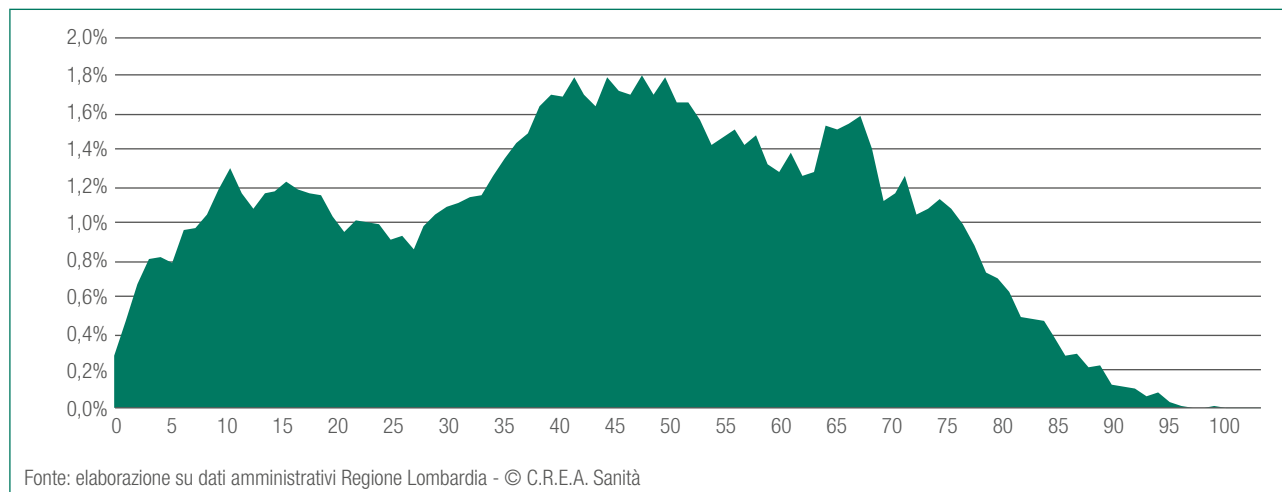


Tabella 14c.1. Malati rari per fasce di prevalenza. Valori assoluti e %

Fascia di prevalenza	Casi	Condizioni	Distribuzione % dei casi
1 - Minore di 0,002%	7.358	228	16,52
2 - Tra 0,002% e 0,005%	9.546	31	21,43
3 - Tra 0,005% e 0,01%	9.133	15	20,50
4 - Maggiore di 0,01%	18.511	8	41,55

Fonte: elaborazione su dati amministrativi Regione Lombardia - © C.R.E.A. Sanità

L'analisi della distribuzione sul territorio regionale (ovvero per ASL di residenza) evidenzia una forte variabilità, con una prevalenza massima superiore a quella minima del 90%. Approfondimenti saranno necessari per comprendere in che misura tale risultato sia riconducibile a fattori epidemiologici, sociali, ovvero a una maggiore disponibilità di servizi con conseguente fenomeno di attrazione delle famiglie con membri affetti da MR.

Le differenze segnalate definiscono e sottolineano le dimensioni del problema della gestione dei pazienti con MR, in termini di disponibilità di competenze per la diagnosi e terapia: la disomogenea distribuzione sul territorio pone infatti un rilevante problema di dimensionamento e centralizzazione dell'offerta.

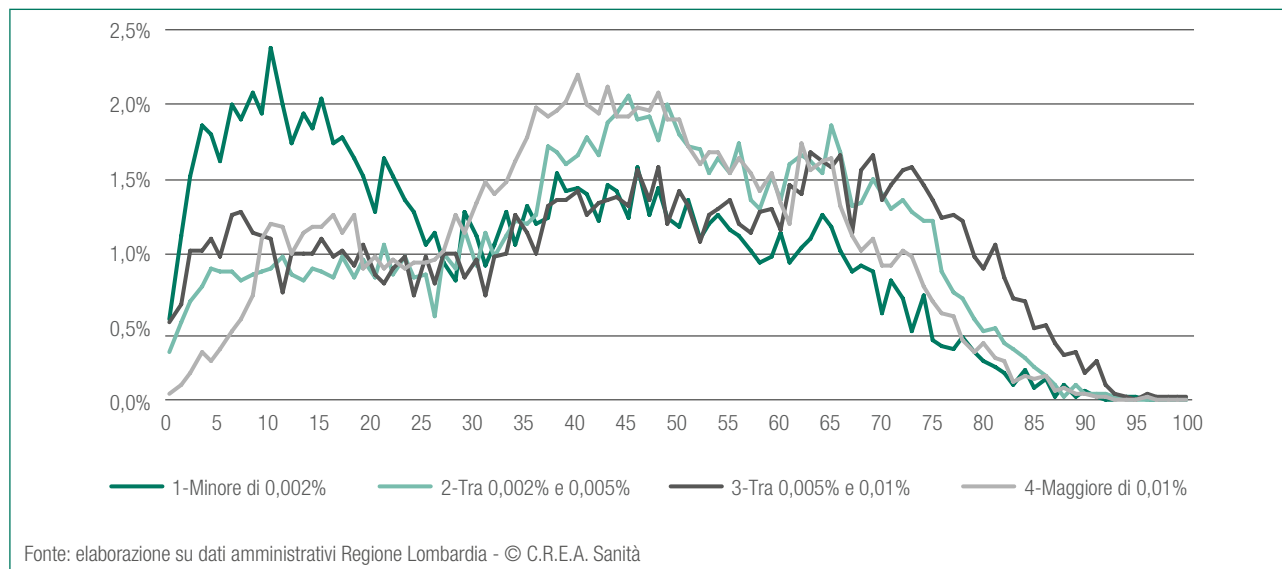
Si noti che classificando i pazienti in 4 gruppi di prevalenza (il primo gruppo sulla base della definizione europea di patologia ultra rara e i successivi 3 in classi scelte arbitrariamente per prevalenza crescente), si evidenzia come la complessità dei casi cresca esponen-

zialmente al diminuire della prevalenza: nella classe di prevalenza > di 0,01 abbiamo oltre il 40% dei pazienti, con sole 8 condizioni rare (codici di esenzione); all'altro estremo, troviamo le patologie ultra rare (la cui prevalenza è pari allo 0,08%), dove poco più del 15% dei soggetti si divide in ben 228 diverse condizioni rare, con evidenti (maggiori) impatti in termini di organizzazione della risposta.

La categoria dei malati ultra rari si differenzia anche guardando alla distribuzione dei pazienti per classi di età: si evidenzia una insorgenza giovanile e presumibilmente, spesso, a prognosi infausta (i malati appaiono infatti concentrati in particolar modo nella fascia di età giovane).

Prima di passare all'analisi economica appare doveroso premettere che le stime che seguono non rappresentano i costi effettivi sostenuti: infatti per alcune voci è disponibile la spesa effettivamente sostenuta dalla Regione (farmaci e servizi da strutture accreditate)

Figura 14c.2. Malati rari, distribuzione per età e fasce di prevalenza. Valori %



mentre per altre si sono utilizzate le tariffe pubbliche (*in primis* nel caso dei ricoveri) che non necessariamente corrispondono ai reali costi sostenuti, sebbene la Regione Lombardia si caratterizzi per un sostanziale equilibrio economico-finanziario.

Va altresì evidenziata una sottostima derivante dalla carenza di informazioni su assistenza domiciliare e residenziale, seppure presumibilmente di dimensioni contenute, in quanto, come evidenziato in letteratura, larga parte dei costi per l'assistenza territoriale sono sostenuti direttamente dalle famiglie.

Ciò detto, la spesa media annua a carico del SSN per malato raro è risultata essere pari a € 5.003,1.

In termini assoluti, ne deriva un costo per il SSR lombardo di € 222,9 mln., pari all'1,2% della spesa regionale; proiettando a livello Italia il dato, si giunge ad una stima di € 1.366 mln..

La variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia rara è notevole anche a livello di singole ASL, passando da un minimo di € 3.345,2 ad un massimo di € 7.457,8, con una differenza tra le ASL di circa 2,2 volte.

Le differenze a livello di singola ASL o di Distretto possono compromettere l'equilibrio di bilancio, giustificando la opportunità di valutare attentamente se non sia necessario prevedere finanziamenti aggiuntivi *ad hoc*.

La categoria dei pazienti con condizioni ultra rare, oltre a distinguersi da un punto di vista epidemiologico, sembra farlo anche dal punto di vista economico, essendo caratterizzata da una spesa (€ 6.953,6 pro-capite) nettamente superiore alla media. Parallelamente anche la variabilità della spesa media per soggetto esente per malattia ultra rara è maggiore, con una differenza massima a livello di singole ASL di € 10.265,3, ovvero di 4,4 volte.

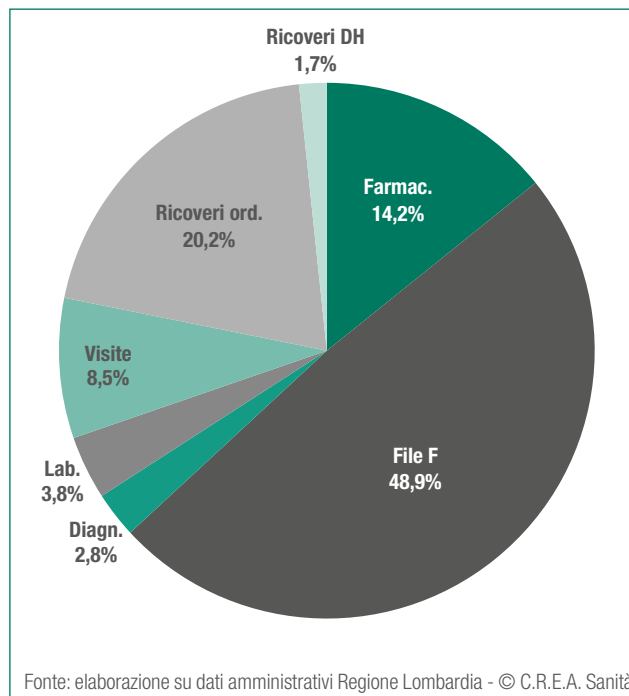
Della spesa media dei pazienti con MR, il 48,9% è attribuibile ai farmaci contenuti nel File F (in particolar modo quelli specifici per le patologie trattate), il 20,2% ai ricoveri ordinari, il 14,2% alla restante spesa farmaceutica convenzionata, a cui seguono le analisi di laboratorio con il 3,8%, la diagnostica con il 2,8% ed, infine, la spesa per i ricoveri in DH che si ferma all'1,7%.

Sebbene l'impatto economico complessivo dei malati rari sul *budget* regionale sia limitato, la spesa media eccede quella dei pazienti con almeno una malattia cronica, pari a € 3.552,8; la spesa media dei casi con MR si avvicina invece molto a quella dei soggetti con almeno 2 cronicità (di qualsiasi tipo), pari a € 4.500,2.

## 14c.2. Riflessioni finali

La ricerca ha permesso per la prima volta, su una popolazione di numerosità rilevante, di fornire alcune

**Figura 14c.3. Spesa media annua dei pazienti con MR, composizione per tipo di prestazione. Valori %**



indicazioni sull'impatto epidemiologico e economico delle malattie rare (seppure indirettamente e con significative approssimazioni).

In particolare è stato analizzato l'onere regionale per le MR, fornendo una approssimazione dei costi sostenuti accettabile considerando che il riconoscimento dell'esenzione è legato all'impatto economico che le diverse classi di patologie determinano.

I dati rappresentano la base di partenza per operare scelte consapevoli di tipo gestionale in ottemperanza alle indicazioni del PNMR e rassicurano sull'impatto eco-

nomico complessivo delle MR. Va notato come la spesa sia anche dipendente dall'esistenza o meno di terapie efficaci, e quindi non possa da sola rappresentare correttamente il costo economico e sociale delle MR.

La spesa di un paziente con MR, nello specifico, è paragonabile a quella mediamente sostenuta per un soggetto con almeno due patologie croniche e pari all'1,2% della spesa del SSR (valore nettamente inferiore rispetto all'impatto di spesa per altre patologie quali diabete e schizofrenia).

Si confermano poi alcuni *pattern* ben rinvenibili nei dati, come i picchi di prevalenza, che possono essere di ausilio per delineare strategie proattive nei confronti delle MR.

Infine si evidenzia come la variabilità fra le ASL del carico di pazienti con MR, ma anche della spesa media per soggetto esente per malattia rara, è notevole (circa 2,2 volte); pertanto, al fine di realizzare come previsto dal PNMR una efficace presa in carico dei pazienti, è necessario porre attenzione anche alle forme di finanziamento delle ASL e dei Distretti, facendo sì che siano minimizzati i rischi finanziari e gli eventuali disequilibri di bilancio che possono mettere a rischio l'accesso ai servizi.

## Riferimenti bibliografici

1. Database Amministrativi Regione Lombardia, anno 2012
2. Ghislandi S, Crosignani PG, Negri E., La Vecchia C., Zocchetti C.; Sex and age differences in health expenditure in northern Italy. *Epidemiology Biostatistics and Public Health* - 2014, Volume 11, Number 4



# *Chapter 14 – Summary*

## **Analysis by pathology**

**14a. Hepatitis C - HCV in Italy**

**14b. Oncological diseases and drugs pricing**

**14c. Rare diseases**

## Chapter 14 - Summary Analysis by pathology

*Giannarelli D.<sup>1</sup>, Mancusi L.<sup>2</sup>, Ploner E.<sup>2</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>, Spandonaro F.<sup>2</sup>*

In continuity with the last two editions of the Health Report, again this year we have dedicated a chapter to certain analysis by pathology: we therefore assume a cross-perspective compared to analysis by assistance area used in organizing the Report.

As usual, the choice of analysis areas derives from assessments relative to the social relevance of pathologies, the innovative content of treatments, choosing between specific insights gained through the year by researchers at C.R.E.A. Sanità.

In the contributions we abstain from any comparative assessment between single alternative technologies, giving priority to the description and assessment of epidemiological, economic and social impacts.

The chapter will consider following diseases:

- hepatitis C – HCV (Chapter 14a). Using as input epidemiological studies on the general population conducted in Italy from identification of the virus

onwards (20,654 individuals screened for HCV), we have estimated the endemic burden of hepatitis C both at national and geographic area level, and for homogeneous cohort of subjects.

- Cancer and, specifically, the pricing of drug treatment (Chapter 14b). The objective of the study is the ex post analysis of AIFA (Italian Medicines Agency) pricing policies in the field of cancer, with the aim of assessing overall coherence within different scenarios, relative to the chosen approach for measurement of “value”.
- Rare diseases (Chapter 14c). We proceeded to estimate, through the use of information recorded in the administrative database of Region Lombardia, the epidemiological dimension and consequently resorting to healthcare services on the part of patients affected by Rare Disease – analyzing the economic impact on the Regional Health Service (RHS).

<sup>1</sup> Regina Elena National Cancer Institute Bio statistical unit

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità, “Tor Vergata” University of Rome

## Chapter 14a - Summary Hepatitis C - HCV in Italy

*Mancusi R.L.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>*

The high endemic burden of hepatitis C (HCV) in Italy is undoubtedly anomalous, compared to the other Western countries, in terms of both quality and quantity; in the latter, in fact, the predominance of HCV infection is higher among young people and adults, compared to more elderly people, while in Italy the contrary is true, suggesting a significant cohort effect. It is estimated that, in Italy, the peak incidence was reached in 1950 and 1960, about 20 years before other countries, like the United States, primarily due to the generalised use of glass syringes for injections, with inadequate sterilisation against the spread of the HCV virus.

Based on the epidemiological surveys, among the general population, carried out in Italy since the identification of the virus (9 studies for a total of 20,654 subjects screened for HCV), the endemic burden of hepatitis C has been estimated, both nationwide and by geographical areas and by uniform cohorts (sex and age).

Five cohorts have been identified, by patient age, viewed as uniform from the point of view of risk factors. The meta-prevalences for HCV and HCV RNA+, per cohort and geographical area, have been estimated using the MetaXL ver. 2.0 package.

The stratification by severity was then estimated, according to the Metavir score, for the purpose of providing an overall picture, by age and severity of the disease, of the individuals that could be the possible targets of the new anti HCV treatments, which highlight a very high percentage of Sustained Virological Response SVR%, such as to permit the planning of healthcare policies and, therefore, treatment strategies aimed at eradicating the disease.

It should also be taken into account that, although

the more elderly subjects are no longer at risk of new infections, it can be safely assumed that the endemic burden has decreased, to date, as a result of both the new specific treatments that have been introduced, over the years, and as an effect of the specific mortality from decompensated cirrhosis and hepatocarcinoma.

Therefore, a Markovian model has been defined, which allows a significant estimate to be made, by age group and geographical area, regarding the endemic burden, based on the following parameters: HCV + and HCV-RNA + prevalence (by Metavir score and genotype), and the total and emerging share of the case studies. In the survey, the data are grouped according to three age groups (youth: 18-34 years; adults: 35-69 years; elderly: 70+ years).

Observing the model, we can first of all appreciate how distribution by sex remains more or less constant over the years, with a larger female component (54.4% of cases). Considering the population aged below 35 years, there is a 0.9% prevalence over the specific population, for both sexes. As foreseeable, the contrast, from the Nineties onwards, to the principal ways of transmission of the epidemic, has determined, over the years, significant changes in the age composition of the infected population: over 70-year old HCV+ subjects rose from 28.1% in 1995 to 45% in 2014. The median age, which in 1995 was 61 years old, rose to 68 in 2014. Therefore, to date, the distribution of HCV+ by age group highlights a significant unbalance towards the more elderly, out of a total of slightly over one and a half million HCV+ subjects: only 6.4% is aged between 18 and 34, with a prevalence of 0.9%; 48.3% is aged between 35 and 69 years,

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità, "Tor Vergata" University of Rome



with a prevalence of 2.6%; 45.3% is aged 70+, with a specific prevalence of 7.5%.

These changes over time in the etiology of the infection have also determined considerable geographical differences in prevalence, which is higher in the South by 1.8% compared to the Centre-North (3.8% vs 2.0%), regarding HCV+ subjects; the higher prevalence, instead, is 0.8% compared to subjects with a virus load (1.9% vs 1.1%).

The special nature of the history and evolution of HCV in Italy, therefore, entails that most of the prevalent subjects were infected a long time ago, which is reflected in the large-scale presence of HCV RNA+ subjects in the most advanced stages of the disease. According to our estimates, in 2014 there were about 400,000 subjects affected by cirrhosis, decompensated cirrhosis and hepatocarcinoma aged 69.5 years on average and with a median age of 70. This epidemiological framework entails that, lacking specific policies for encouraging the emergence of the disease among subjects in the early stages or among subjects where the epidemic is still under way, such as drug addicts, the majority share of subjects known to and treated by the NHS essentially consists of elderly or very elderly patients.

Moreover, as already highlighted, the epidemiological burden among the Italian regions is rather diver-

sified, with the prevalence of HCV RNA+ varying between 1.01% and 1.20% in the northern and central regions, while in the south the figures vary between 1.79% and 2.05%.

It is therefore obvious that the single regional health systems will be faced by significantly different epidemiological situations, entailing – regardless of the adopted action strategy (eradication or treatment of the more serious emerged cases – F4 and F4s – with the new antiviral drugs) – enormously different financial commitments.

The financial constraints seem to direct the Italian healthcare authorities towards the priority treatment of the more serious emerged subjects, or those that will emerge in the future, as a result of random tests or the development of the disease.

This type of strategy, however, according to our estimates, entails the treatment of elderly or very elderly subjects, and will probably not lead to a rapid eradication of the disease.

It should be kept in mind that, with regard to emergence, it is thought that 47% of HCV RNA+ subjects are unknown to the health services.

Therefore, we hope that proactive strategies and policies may be implemented for increasing the emergence of currently unknown cases, especially among the younger age groups of the population at risk.

## Chapter 14b - Summary

### Oncological diseases and drugs pricing

*Giannarelli D.<sup>1</sup>, Polistena B.<sup>2</sup>, Spandonaro F.<sup>2</sup>*

In recent years, given the stagnation/reduction of the health budgets, the evaluation of the cost-effectiveness of treatments has started playing a fundamental role in the definition of the social acceptability of the treatments.

This is especially true in oncology, given the extensive choice of considerable endpoints for measuring the effectiveness of the treatments and the different approaches of the regulatory agencies. The overall survival (OS) is often considered the “primary” endpoint to determine the “value” of an oncological drug, and the median survival is generally usually used as a measurement parameter. In any event, the fact that, on the one hand, tumors differ by severity, characteristics and patients’ response to the treatment and, on the other, molecules differ by action mechanism, suggest the advisability of a reflection on the use of median OS, as well as on the usefulness of an approach that might integrate other evaluation dimensions, in a comprehensive Health Technology Assessment (HTA) logic.

This study purposes to analyze ex post the AIFA (Italian Medicines Agency) pricing policies in the oncological field in order to evaluate their overall consistency in various scenarios relative to the approach selected for measuring the “value”.

The analysis has taken into consideration all the molecules authorized in the last 10 years in the oncological field and refunded in Italy.

In particular, while the OS was taken as the endpoint of effectiveness in the comparisons that have

been made, two different measurement parameters have been considered: median and mean.

Having recourse to a multivariate statistical regression model, the costs of the therapies used as first-line metastatic therapy have been related to their effectiveness, taking into consideration the dimension of the potential market and the year of launch on the market.

This analysis allowed appreciating that the determination of the value of the oncological drugs depends on the endpoint being considered and on the measurement parameter (mean or median).

The different characteristics and severity of the tumors, as well as the different responses of the patients to the treatment and the different mechanisms of action of the drugs, suggest the advisability of a reflection on the use of the various measures of benefit in the negotiation process. This appears all the more significant with the advent of the immunotherapeutic drugs, with respect to which any premium price may be “apparent” considering the survival mean rather than the median as the measure of value (as justified by the specific action mechanism).

Likewise, the interpretation of the pricing policy is highly sensitive to the consideration of the benefits expressed in absolute or relative terms.

No time trends in the reduction of the refund price may be noted: it seems that AIFA has maintained substantially homogeneous reference levels in the 10 years being considered.

<sup>1</sup> Regina Elena National Cancer Institute Bio statistical unit

<sup>2</sup> C.R.E.A. Sanità, “Tor Vergata” University of Rome

## Chapter 14c - Summary

### Rare diseases

*Ploner E.<sup>1</sup>, Polistena B.<sup>1</sup>, Spandonaro F.<sup>1</sup>*

Having recourse to information present in the administrative databases of Lombardia, the study purposes to estimate the epidemiological dimension and the recourse to the health services of patients affected by rare diseases (RD), analyzing its economic impact on rare diseases.

The analysis has been performed using Lombard population data concerning hospitalization, access to the Emergency Room, use of specialist and pharmaceutical services, including the administration of highly priced drugs registered in the File.

The analysis involved individuals holding an exemption being affected by pathologies considered rare: 284 specific RDs and 47 groups.

It is estimated that nearly 50% of the conditions entered in the Orphanet, the European-wide reference database, are currently protected and monitored in Italy.

The study has shown that, in 2012, 44,548 individuals holding an exemption for a rare disease have been identified in Lombardia. It ensues that, on the whole, the prevalence of patients suffering from an RD in the Lombard population would prove to be 0.46% of the resident population, with a significant gender difference: 0.53% for females and 0.39% for males.

Considering the RD carriers, special attention should be paid to those affected by ultra rare conditions (228 diseases or groups) which represent 16.5% of the universe taken into consideration, namely 7,358 patients. The study has clearly shown that the “fractioning” of pathologies and cases grows exponentially as prevalence decreases. Actually, a single case turns out for 30 rare conditions.

Considering the distribution by age of the prevailing cases, there is a peak in adolescent age (11.6% of RD) and another between 40 and 49 years of age (17.2% of RD).

The ultra rare patients allow observing a different age distribution, particularly in the early years of life: it may be inferred that such ultra rare conditions have an early onset and, presumably, often an unfavorable prognosis as the patients are mostly concentrated in the young age group.

The mean annual expense charged to the NHS per rare patient amounts to € 5,003.1; this value is comparable to the expenditure sustained on average for an individual with at least two chronic pathologies (€ 4,500.2).

It would seem that the category of patients suffering from ultra rare diseases stands out not only from an epidemiologic point of view but also from the economic point of view, as it is characterized by a definitely higher mean expenditure: € 6,953.6 per capita for ultra rare conditions with a 0.002% lower prevalence.

The overall economic impact of the RDs on the regional budget is limited (222.9 billion, 1.2% of the regional expenditure).

Assuming for the Italian population the same mean per capital expenditure by age groups as the Lombard population of RD patients holding an exemption, the Italian expenditure would amount to € 1,366.2 million.

This study allowed quantifying for the first time the cost of an RD and its impact on NHS on a numerically significant sample.

<sup>1</sup> C.R.E.A. Sanità, “Tor Vergata” University of Rome