



# **ANALISI DI IMPATTO DI BUDGET DI PASIREOTIDE IN PAZIENTI CON ACROMEGALIA NELLA PROSPETTIVA DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE**

F.S. Mennini, A. Marcellusi, F. Palazzo,  
G. Favato, R. Viti, C. Bini, P. Maffei, R.  
Pivonello

Ottobre 2017

ISSN 2240-7332

IRPPS WP 101/2017



CNR-IRPPS

**ANALISI DI IMPATTO DI BUDGET DI PASIREOTIDE IN PAZIENTI CON ACROMEGALIA NELLA PROSPETTIVA DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE**

F.S. Mennini, A. Marcellusi, F. Palazzo, G. Favato, R. Viti, C. Bini, P. Maffei, R. Pivonello. 2017, p. 30 IRPPS Working paper 101/2017

Background: L'obiettivo dell'analisi è stato quello di valutare l'impatto economico dell'introduzione di pasireotide nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Metodi: I dati epidemiologici e di costo che hanno implementato il modello di budget impact (BI) sono stati ottenuti tramite una revisione sistematica della letteratura. Il BI è stato stimato confrontando uno scenario senza l'introduzione di pasireotide rispetto ad uno scenario con nella prospettiva del SSN. Inoltre, è stata sviluppata una analisi di sensibilità deterministica (DSA) e l'applicazione del metodo pay-off.

Risultati: Il modello ha stimato un totale di circa 2.314 pazienti acromegalici ad oggi trattati con una seconda linea farmacologica. L'introduzione di pasireotide consente una riduzione complessiva di spesa pari a € 662.095 nei 5 anni di analisi. La DSA ed il valore atteso di pay-off confermano la robustezza dei risultati.

Conclusioni: L'introduzione sul mercato di pasireotide non comporta un aggravio di spesa per il SSN, ma genera una reale riduzione dei costi.

*Parole chiave:* Valutazione tecnologie sanitarie, Analisi di Budget, Acromegalia, Signifor

CNR-IRPPS

**BUDGET IMPACT ANALYSIS OF PASIREOTIDE IN THE TREATMENT OF ACROMEGALY PATIENTS FROM THE ITALIAN NATIONAL HEALTH SERVICE PERSPECTIVE**

F.S. Mennini, A. Marcellusi, F. Palazzo, G. Favato, R. Viti, C. Bini, P. Maffei, R. Pivonello. 2017, p. 30 IRPPS Working paper 101/2017

Background: The objective of this study was to estimate the economic impact, from the perspective of the National Health Service (NHS), of pasireotide in the treatment of adult patients with acromegaly.

Methods: The epidemiological and cost data for Budget Impact (BI) implementation were obtained through a systematic review of the literature. BI were estimated comparing a scenario with pasireotide and a scenario without from the NHS perspective. A deterministic sensitivity analysis (DSA) and a BI possible value with pay-off method were performed.

Results: The model estimated a total of 2,314 patients with acromegaly with a second-line drug in Italy. The introduction of pasireotide for the treatment of acromegaly reduce cost for € 662,095 in the 5 years considered. DSA and pay-off demonstrate the robustness of the results.

Conclusions: The introduction on the market of pasireotide reduce real costs from the NHS perspective.

*Keywords:* Health Technology Assessment, Budget Impact, Acromegaly, Signifor

Citare questo documento come segue:

FS. Mennini, A. Marcellusi, F. Palazzo, G. Favato, R. Viti, C. Bini, P. Maffei, R. Pivonello, (2017). *Analisi di impatto di budget di pasireotide in pazienti con Acromegalia nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale*. Roma: Consiglio Nazionale delle Ricerche – Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali. (IRPPS Working papers n. 101/2017).

FS. Mennini<sup>1,2</sup>, A. Marcellusi<sup>1,2,3</sup>, F. Palazzo<sup>3</sup>, G. Favato<sup>2</sup>, R. Viti<sup>1</sup>, C. Bini<sup>1</sup>, P. Maffei<sup>4</sup>, R. Pivonello<sup>5</sup>.

1. Economic Evaluation and HTA (CEIS- EEHTA) – Facoltà di Economia “Tor Vergata”, Italia.
2. Institute for Leadership and Management in Health – Università di Kingston London, London, UK
3. Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali (IRPPS).
4. Azienda Ospedaliera di Padova, Clinica Medica 3<sup>a</sup>, DIMED.
5. Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Sezione di Endocrinologia, Università Federico II di Napoli.

**Corresponding author:** Dr Andrea Marcellusi

Consiglio nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali (IRPPS)

Via Palestro 32

00185 Roma - Italia

Tel: +39 349 2748592

E-mail: [andrea.marcellusi@cnr.it](mailto:andrea.marcellusi@cnr.it)

Redazione: *Marco Accorinti, Sveva Avveduto, Corrado Bonifazi, Rosa Di Cesare, Fabrizio Pecoraro, Tiziana Tesauro.*

Editing e composizione: *Cristiana Crescimbene, Luca Pianelli, Laura Sperandio.*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali 2013. Via Palestro, 32 Roma



## Sommario

Premessa .....	4
Introduzione .....	5
Metodi .....	6
Parametri epidemiologici .....	7
Parametri di efficacia.....	8
Orizzonte temporale dell'analisi e scenari di confronto .....	8
Parametri di costo .....	9
Analisi di sensibilità .....	11
Risultati .....	12
Discussione .....	15
Conclusioni .....	16
Bibliografia.....	17
APPENDICE A .....	19
APPENDICE B.....	20
APPENDICE C.....	21
APPENDICE D .....	22

## Premessa

All'interno della collana dei *Working Papers* dell'IRPPS, quale "strumento di discussione e di approfondimento di tematiche emergenti nonché di diffusione dei risultati di progetti e ricerche in corso", con il presente lavoro si vuole dare inizio ad una serie di contributi riguardanti la *Health Technology Assessment* (HTA).

Secondo quanto riportato sul portale del Ministero della Salute, la HTA "è un approccio multidimensionale e multidisciplinare per l'analisi delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali di una tecnologia attraverso la valutazione di più dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi, l'impatto sociale e organizzativo.

L'obiettivo è quello di valutare gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori che durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione o l'esclusione di un intervento ha per il sistema sanitario, l'economia e la società".

In particolare, le valutazioni HTA esaminano le tecnologie biomediche secondo quanto indicato a suo tempo dall'*Office of Technology Assessment* che abbiamo così ampliato tenendo conto delle mutate situazioni: a) attrezzature ed apparecchiature; b) farmaci; c) metodi preventivi, diagnostico-terapeutici e riabilitativi; d) percorsi diagnostico-terapeutici, protocolli e linee guida; e) sistemi di supporto (ad es. quelli informatici) ed organizzativi all'interno dei quali si provvede alle cure sanitarie.

Anche se questo tipo di valutazioni dovrebbero procedere ad una analisi contestuale di diversi aspetti, sul piano pratico spesso ci si limita a pochi o anche uno solo di essi. Nel caso degli studi HTA che verranno proposti all'interno dei *Working Papers* dell'IRPPS, saranno privilegiati l'approccio organizzativo e quello economico, più pertinenti alla formazione di chi scrive, distinguendo di volta in volta le valutazioni "economiche" in senso stretto dalle analisi "finanziarie" o, come indicato in letteratura, di *budget impact*. Nel primo caso la valutazione viene effettuata ai fini dei bilanci, principalmente delle aziende pubbliche, per stimare le risorse finanziarie impiegate, ovvero la "spesa", che una tecnologia determina; nel secondo si effettua un'analisi dal punto di vista delle risorse "reali", indipendentemente quindi da chi fornisce queste risorse: il settore pubblico o quello privato, incluse le risorse fornite dai diretti interessati (ovvero i pazienti).

In questo primo numero (HTA-WP n. 1), l'argomento trattato si basa su un progetto condotto in collaborazione con il centro di *Economic Evaluation and HTA* (EEHTA) della facoltà di Economia dell'Università di Roma "Tor Vergata" e dell'*Institute for Leadership and Management in Health* della Kingston University in riferimento ad una analisi di *budget impact* sull'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria per la cura di una malattia rara in Italia.

## Introduzione

L'acromegalia è una malattia rara, severa e invalidante associata ad un aumento della mortalità. È causata da un'ipersecrezione cronica di ormone della crescita (GH) che, in oltre il 95% dei pazienti, ha origine da un tumore ipofisario somatotropo (Colao et al. 2004; Chanson and Salenave 2008; Melmed et al. 2009; Fernandez, Karavitaki, and Wass 2010). I pazienti con acromegalia **non trattata** hanno **un'aspettativa di vita più breve**, con un **tasso di mortalità pari a circa il doppio** rispetto a quello osservato nella popolazione generale, e una **riduzione media dell'aspettativa di vita di 10 anni** (Ayuk and Sheppard 2008).

Gli obiettivi terapeutici dell'acromegalia consistono nel normalizzare o controllare la secrezione di GH ed IGF-1, **migliorare il quadro clinico**, prevenire, migliorare o revertire le **comorbidità e ridurre la mortalità, ridurre e/o stabilizzare le dimensioni del tumore ipofisario, prevenire la recidiva del tumore, e preservare la funzionalità ipofisaria** (Giustina et al. 2010; Colao et al. 2004).

L'acromegalia è una malattia rara determinata dall'eccessiva produzione da parte dell'ipofisi dell'ormone della crescita (GH). È una malattia cronica debilitante, caratterizzata dall'ingrossamento delle estremità, e dall'organomegalia, cioè dall'aumento di volume di organi interni. Si tratta di una patologia lenta ed insidiosa che spesso riceve una diagnosi tardiva. I sintomi frequentemente presenti nel paziente affetto da acromegalia sono sudorazione eccessiva, sindrome del tunnel carpale, stanchezza muscolare, dolori articolari, cambiamento del tono della voce e difficoltà respiratorie notturne. Tra le modificazioni metaboliche più frequenti è da ricordare l'alterazione del metabolismo glucidico con l'insorgenza, a volte, di diabete franco e l'aumento del livello dei trigliceridi. L'eccesso di GH e, conseguentemente, di IGF-1 può determinare cardiomegalia in più del 90% dei pazienti (Colao et al. 2004); se la malattia non viene controllata, si possono sviluppare ipertrofia miocardica concentrica e insufficienza cardiaca diastolica, aumentando il tasso di mortalità del paziente acromegalico (Pereira et al. 2004; Colao 2009). L'insieme delle comorbidità legate all'acromegalia determina un peggioramento significativo della qualità di vita dei pazienti, misurabile mediante l'uso di questionari validati (Rowles et al. 2005). Ad oggi la terapia di prima linea è rappresentata dalla chirurgia; tuttavia, per quei pazienti che non riescono ad ottenere risultati adeguati di efficacia o non sono eleggibili ad un intervento chirurgico, la terapia farmacologica rimane la principale alternativa. La terapia farmacologica più utilizzata nel trattamento dei pazienti acromegalici è caratterizzata da analoghi della somatostatina. La radioterapia può rappresentare un'altra opzione terapeutica.

Gli studi epidemiologici su questa patologia non sono particolarmente diffusi specie in ambito nazionale. Recenti lavori stimano che - sulla base delle informazioni disponibili in letteratura internazionale - la prevalenza di questa malattia sia di circa 90 casi per milione di abitanti, con un'incidenza annua di 3 nuovi casi per milione (Brown et al. 2003; Daly, Petrossians, and Beckers 2005; Mercieca, Gruppetta, and Vassallo 2012; Fernandez, Karavitaki, and Wass 2010; Broder et al. 2016). Le opzioni terapeutiche per l'acromegalia comprendono la chirurgia, la radioterapia e il trattamento medico. Per quel che riguarda la terapia esclusivamente medica possiamo comprendere: analoghi della somatostatina (SSA), antagonisti del GH (pegvisomant), agonisti della dopamina (cabergolina).

Gli analoghi della SSA, quali octreotide e lanreotide, vengono usati come terapia farmacologica di prima linea (o come trattamento di prima linea in pazienti non candidabili all'intervento chirurgico). I pazienti non adeguatamente controllati dagli analoghi della somatostatina in monoterapia, circa il 30%-40% (Colao et al. 2011; Melmed et al. 2009; Chanson and Salenave 2008), vengono trattati con una seconda linea farmacologica che prevede per la maggior parte dei pazienti il trattamento con pegvisomant, somministrato in monoterapia in circa il 42% dei pazienti, mentre in circa il 50% dei pazienti si utilizza la combinazione *off label* di pegvisomant in aggiunta agli analoghi della somatostatina / SSA, nel rimanente 8% si aggiunge il dopamino-agonista cabergolina (Grottoli et al. 2015). Una limitata percentuale di pazienti (inferiore al 20%) viene trattato con cabergolina (in monoterapia o anch'essa in aggiunta agli SSA) o con dosaggi elevati di SSA (dati IMS).

Il Pasireotide è un nuovo SSA che agisce sul tumore ipofisario somatotropo, causa dell'ipersecrezione di GH e conseguentemente della patologia acromegalica. Grazie al suo più ampio profilo di affinità di legame per i vari sottotipi recettoriali della somatostatina (ha elevata affinità per quattro dei cinque recettori), pasireotide ha dimostrato una maggiore efficacia nel controllo biochimico rispetto agli SSA attualmente approvati per il trattamento dell'acromegalia (Colao et al. 2011; Gadelha et al. 2014).

L'efficacia di pasireotide nell'ottenere il controllo della secrezione di GH ed IGF-1 e l'impatto sui livelli della massa tumorale potrebbero avere conseguenze positive non solo sulla qualità della vita dei pazienti ma anche vantaggi in termini di *compliance* al trattamento generati dalla conveniente modalità di somministrazione rispetto a pegvisomant. Tali vantaggi potrebbero rendere pasireotide una delle terapie mediche elettive nei pazienti con acromegalia che non sono controllati dagli SSA attualmente disponibili.

Obiettivo dell'analisi è stato quello di simulare l'impatto sul budget del Servizio Sanitario Nazionale derivante dall'introduzione sul mercato di pasireotide per il trattamento di pazienti adulti con acromegalia per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina.

## **Metodi**

Per la realizzazione di tale modello sono state seguite le linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR) (Mauskopf et al. 2007; Sullivan et al. 2014).

Inoltre, per la definizione delle stime di costo dei pazienti in trattamento farmacologico di seconda linea, è stato sviluppato un modello "excel" che ha consentito di analizzare il percorso terapeutico in base alle differenti opzioni di trattamento utilizzabili.

L'analisi di budget impact rappresenta una parte essenziale della valutazione economica completa di una tecnologia sanitaria e si pone l'obiettivo di valutare qual è l'impatto sul budget (in prospettiva nazionale, regionale o locale) dell'introduzione e della diffusione di un'innovazione tecnologica. Gli step metodologici suggeriti dalle linee guida dell'ISPOR per la realizzazione del modello riguardano la stima della popolazione eleggibile, la definizione dell'orizzonte temporale dell'analisi, la stima dei costi dell'attuale scenario di trattamenti e dello scenario previsto dopo l'introduzione della nuova tecnologia, nonché l'analisi di sensibilità al fine di esaminare la variazione del risultato al modificarsi delle ipotesi sottostanti il modello.

## Parametri epidemiologici

Una revisione sistematica della letteratura epidemiologica e di costo ha consentito di effettuare la stima dei differenti parametri relativi agli step metodologici previsti dalle linee guida ISPOR (Mauskopf et al. 2007; Sullivan et al. 2014).

Come primo step, è stata individuata la popolazione effettivamente trattabile con pasireotide attraverso le assunzioni riportate in Tabella 1.

Tabella 1 - Parametri epidemiologici e popolazione target in Italia

	Parametro modello	Numero pazienti	Ref
Popolazione di riferimento	60.626.442		(Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) 2015)
Prevalenza Acromegalia per milione di residenti	90	5.456	(Brown et al. 2003; Daly, Petrossians, and Beckers 2005; Mercieca, Gruppetta, and Vassallo 2012; Fernandez, Karavitaki, and Wass 2010; Broder et al. 2016)
Incidenza Acromegalia per milione	3	182	(Brown et al. 2003; Daly, Petrossians, and Beckers 2005; Mercieca, Gruppetta, and Vassallo 2012; Fernandez, Karavitaki, and Wass 2010; Broder et al. 2016)
Pazienti che non hanno risposto né alla chirurgia né al successivo trattamento farmacologico di prima linea	23,4%	1.276	Appendice A
Pazienti non eleggibili alla chirurgia e non controllati con trattamento farmacologico di prima linea	19,0%	1.038	Appendice A

In particolare, con riferimento alla popolazione residente in Italia (ISTAT 2015), è stato applicato un tasso di prevalenza medio di 90 soggetti per milione di abitanti ed un tasso di incidenza di 3 per milione (Brown et al. 2003; Daly, Petrossians, and Beckers 2005; Mercieca, Gruppetta, and Vassallo 2012).

Il modello assume che i pazienti che non rispondono alla chirurgia e non sono rispondenti al successivo trattamento farmacologico di prima linea rappresentino il 23,4% della popolazione prevalente; ad essi si aggiunge un 19,0% dei prevalenti non eleggibili alla chirurgia e non



controllati con il trattamento medico di prima linea (Elaborazioni derivanti da Appendice A). Complessivamente, in Italia si stimano circa 2.314 pazienti acromegalici ad oggi trattati con una seconda linea farmacologica.

### **Parametri di efficacia**

Il modello assume che la risposta alla terapia dipenda dal trattamento considerato sulla base dei risultati dei trial registrati. In particolare il dato di risposta è stato stimato:

- a) al 56% se trattati con pegvisomant (Trainer et al. 2009);
- b) al 62% con il trattamento in combinazione tra pegvisomant e SSA (Grottoli et al. 2015);
- c) al 10% se trattati con cabergolina ed SSA (Suda et al. 2013; Vilar et al. 2011; Jallad and Bronstein 2009; Casagrande et al. 2016);
- d) al 15% se trattati con pasireotide, considerando un dosaggio di 40 mg come da trial clinico (Gadelha et al. 2014).

Nel modello viene inoltre esaminata l'incidenza degli eventi avversi. Vi saranno differenti rischi di subire un evento avverso in base al trattamento farmacologico. Tali rischi sono stati estrapolati attraverso una revisione delle evidenze scientifiche riportate in letteratura e validate dagli esperti clinici.

Sulla base dei trial clinici randomizzati riferiti ai farmaci in analisi, sono stati considerati i soli eventi correlati a iperglicemia in quanto unici eventi con tassi d'incidenza significativi (Gadelha et al. 2014). In particolare, tali rischi sono assunti nulli se trattati con pegvisomant (Trainer et al. 2009), al 31% se trattati con le combinazioni (assunte da Gadelha et al. 2014), al 61% (di cui solo l'11% di grado 3 e 4) se trattati con pasireotide (Gadelha et al. 2014; Petersenn et al. 2010), al 30% se trattati con octreotide o lanreotide (Gadelha et al. 2014).

### **Orizzonte temporale dell'analisi e scenari di confronto**

Il secondo step (come da linee guida ISPOR) prevede la definizione dell'orizzonte temporale considerato nell'analisi di impatto di spesa nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o Regionale (SSR). Il modello ha previsto un orizzonte temporale che varia da uno a cinque anni di analisi dall'introduzione di pasireotide in modo tale da poter apprezzare gli effetti della riduzione di spesa nel breve e medio periodo.

Per quanto riguarda la definizione degli scenari (terzo step delle linee guida ISPOR), con riferimento alla popolazione dei pazienti affetti da acromegalia in trattamento con una seconda linea farmacologica, si è indagato uno scenario senza pasireotide, che prevede l'attuale distribuzione dei pazienti in trattamento con octreotide, lanreotide, pegvisomant (pegV), pegV in combinazione con SSA e cabergolina in combinazione con SSA, e uno scenario in cui si ipotizza l'introduzione al primo anno di pasireotide con livelli incrementali di pazienti trattati nel corso degli anni (Tabella 2).

Tabella 2 - Distribuzione pazienti per trattamento in base a scenario di analisi.

Scenario senza pasireotide					
Treatment	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Octreotide	5%	5%	5%	5%	5%
Lanreotide	5%	5%	5%	5%	5%
PegV	41%	41%	41%	41%	41%
SSA + PegV	41%	41%	41%	41%	41%
SSA + Cabergoline	8%	8%	8%	8%	8%
Scenario con pasireotide					
Treatment	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Pasireotide	5%	10%	18%	25%	33%
Octreotide	4%	4%	3%	3%	2%
Lanreotide	4%	4%	3%	3%	2%
PegV	40%	37%	34%	31%	29%
SSA + PegV	39%	38%	35%	32%	29%
SSA + Cabergoline	8%	8%	7%	7%	6%

### Parametri di costo

I parametri di costo considerati nel modello sono:

- 1) Costi dei trattamenti farmacologici (quarto step);
- 2) Costi di gestione del paziente acromegalico in terapia di seconda linea farmacologica (quinto step).

In riferimento ai costi dei trattamenti, essi sono stati calcolati (cfr. Tabella 3 ed Appendice B) sulla base dei seguenti parametri:

- a) prezzi al netto degli sconti previsti per legge o non pubblicati (pasireotide);
- b) dosaggi indicati in scheda tecnica.

Con riferimento al costo della mono e combo terapia con pegV, il costo è stato calcolato utilizzando un prezzo medio ponderato sulla base dei dosaggi riportati dallo studio Acrostudy (pegV mono: 10,3% per 10mg; 74,8% per 15mg; 24,9% per 20mg; pegV combo con SSA: pegV 20mg + octreotide LAR 30mg) (Grottoli et al. 2015).

I costi di gestione dei pazienti sono stati calcolati tramite i costi diretti sanitari e si distinguono in (Tabella 4):

- a) Costi di monitoraggio (visite ed indagini diagnostiche periodiche) ed ospedalizzazioni;
- b) Costi degli eventi avversi (trattamento farmacologico per iperglicemie);

- c) Costi di comorbidità (malattie cardiovascolari 24%, malattie endocrine 63%, malattie del sistema nervoso centrale 14%, malattie respiratorie 5% e tumori 23%) (Didoni et al. 2004).

Il modello di *budget impact* ha, quindi, considerato i costi legati al monitoraggio, all'ospedalizzazione, agli eventi avversi e alle comorbidità associate alla gestione e al trattamento dei pazienti con acromegalia. I costi degli eventi avversi (iperglicemia) sono stati stimati sulla base delle informazioni provenienti dall'opinione degli esperti in merito al trattamento farmacologico utilizzato per la cura e le relative percentuali di utilizzo. Tra le diverse alternative farmacologiche, sono stati considerati i farmaci a più basso costo valorizzati sulla base dei prezzi disponibili in Gazzetta Ufficiale (Appendice C). La Tabella 4 riporta il dettaglio dei parametri di costo considerati nell'analisi.

*Tabella 3 - Dati di costo medio annuo dei trattamenti farmacologici*

Trattamenti	Costo medio anno	Ref
Octreotide	€ 15.034,12	Appendice B
Lanreotide	€ 13.214,94	Appendice B
Pasireotide	€ 34.634,37	Appendice B
PegV monoterapia	€ 39.716,28	Appendice B
PegV + SSA	€ 56.495,05	Appendice B
SSA + Cabergolina	€ 17.351,87	Appendice B

Tabella 4 - Parametri di costo di gestione dei pazienti con Acromegalia in seconda linea di trattamento farmacologico

Costo anno per monitoraggio + ospedalizzazione	Costo	Ref
Pazienti controllati	€ 1.144	(Didoni et al. 2004)
Pazienti non controllati	€ 1.129	(Didoni et al. 2004)
Costo anno per trattamento farmacologico degli eventi avversi	Costo	Ref
Costo iperglicemia	€ 674,56	Appendice C
Costo anno comorbidità	Costo	Ref
Costo comorbidità controllati	€ 903	(Didoni et al. 2004)
Costo comorbidità non controllati	€ 1.125	(Didoni et al. 2004)

### Analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità dei risultati in funzione dei parametri che costituiscono il modello e a fini esplorativi di ulteriori scenari di trattamento, sono state condotte due analisi di sensibilità.

La prima prevede un approccio deterministico ad una via in cui i risultati del modello di *budget impact* sono ottenuti facendo variare un parametro del modello alla volta in funzione della variabilità riscontrata in letteratura o assunta dagli autori.

Nello specifico, sono stati considerati i seguenti scenari:

- A) pazienti trattati con pasireotide (caso base nei 5 anni = 5% - 33%): 22% - 45%;
- B) prevalenza (caso base = 90 soggetti per milione di abitanti): Min = 67,5/1.000.000, Max = 112,5/1.000.000;
- C) eventi avversi associati a pasireotide (caso base = 61%): Min = 45,7%, Max = 76,2%;
- D) efficacia associata a pasireotide (caso base = 15%): Min = 10%, Max = 20%.

Tuttavia, l'analisi deterministica ad una via non tiene in considerazione due fondamentali elementi di incertezza:

- a) i parametri inclusi nell'analisi di sensibilità possono simultaneamente variare;
- b) il decisore pubblico ha in ogni momento la facoltà di escludere dalla rimborsabilità il farmaco in caso di incremento di spesa.

Tenendo conto di questi due elementi di criticità, è stato calcolato il valore possibile di *budget impact* secondo il metodo *pay-off* (Favato et al. 2013; Collan, Haahtela, and Kyläheiko 2016). In sintesi, i parametri inclusi nell'analisi di sensibilità sono stati fatti variare contemporaneamente allo scopo di ottenere tre scenari di riferimento:

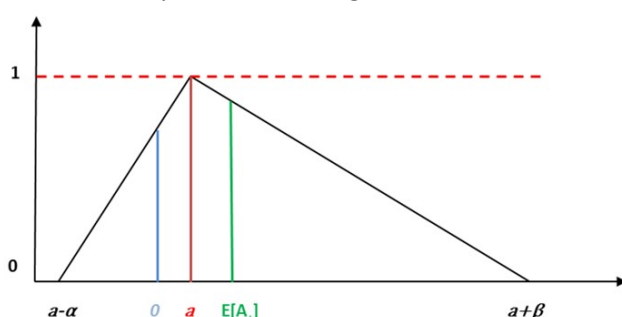
1. Scenario minimo, determinato dai valori minimi di ogni parametro;

2. Scenario base, determinato da i valori imputati nell'analisi del caso-base di *budget impact*;
3. Scenario massimo, determinato dai valori massimi di ogni parametro.

### Box 3 – Metodo payoff

Il metodo payoff calcola il valore atteso di budget impact sulla base di una distribuzione "possibilistica" dei tre scenari (Figura sotto). Il valore così ottenuto rappresenta il valore "atteso" di budget impact, basato sul presupposto che lo scenario base rimanga il più probabile, ma che tutti gli scenari intermedi inclusi nella distribuzione siano "possibili".

Distribuzione possibilistica degli scenari secondo il metodo pay-off



#### Legenda:

a	scenario base
$\alpha$	scenario base - minimo
$\beta$	scenario massimo - base
$(\alpha+\beta)$	scenario massimo
$(a-\alpha)$	scenario minimo
1	massima possibilità (1)
0	minima possibilità (0)
$E(A,+)$	valore atteso di budget impact

## Risultati

Come ultimo step delle linee guida dell'ISPOR, di seguito vengono rappresentati i risultati del *budget impact* confrontando lo scenario senza pasireotide e lo scenario in cui si ipotizza l'introduzione al primo anno di pasireotide, con livelli incrementali di pazienti trattati nel corso degli anni.

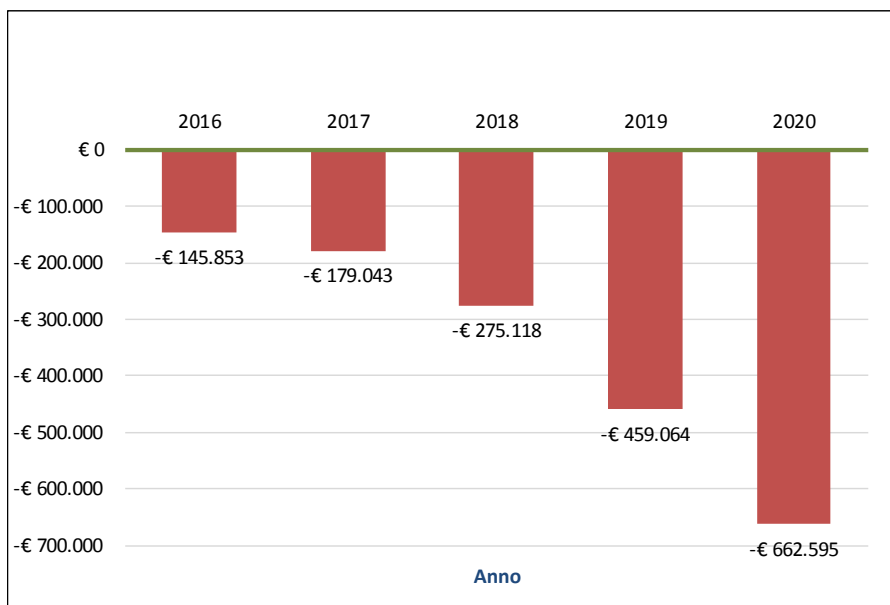
Il modello ha stimato un totale di circa 2.314 pazienti acromegalici (Appendice A) ad oggi trattati con una seconda linea farmacologica. L'introduzione di pasireotide per il trattamento di pazienti adulti con acromegalia, per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o non è stato risolutivo, e che non sono adeguatamente controllati con il trattamento con un altro analogo della somatostatina (come da indicazione approvata), genera una riduzione dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale tra € 180.120 e € 743.204 (a 1 e 5 anni di analisi rispettivamente) in termini di sola spesa farmaceutica (Tabella 5). A questo corrisponde un aumento degli altri costi diretti sanitari molto inferiore rispetto all'impatto complessivo (€ 34.267 e € 80.608 rispettivamente a 1 e 5 anni di analisi) sulla spesa sanitaria.

In conclusione, l'introduzione di pasireotide, per la specifica indicazione considerata, consente una riduzione di spesa pari a € 179.043 nei primi due anni dalla rimborsabilità e di € 662.595 se si considera un orizzonte temporale a 5 anni (Figura 1).

Tabella 5 - Stime di spesa per scenario, voce di spesa e anno di analisi

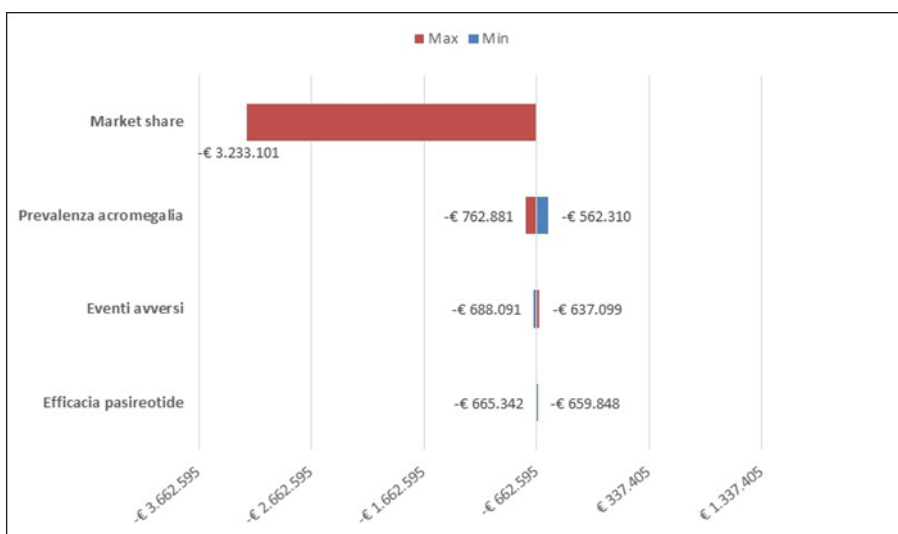
1° anno	Scenario senza Pasireotide	Scenario con pasireotide	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 97.768.586	€ 97.588.467	-€ 180.120
Costo eventi avversi	€ 276.311	€ 305.191	€ 28.880
Costo comorbidità	€ 2.350.790	€ 2.356.177	€ 5.387
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 106.893.658</b>	<b>€ 106.747.805</b>	<b>-€ 145.853</b>
2° anno	Scenario senza Pasireotide	Scenario con pasireotide	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 104.265.608	€ 104.046.808	-€ 218.800
Costo eventi avversi	€ 294.673	€ 328.132	€ 33.459
Costo comorbidità	€ 2.507.007	€ 2.513.305	€ 6.298
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 120.493.641</b>	<b>€ 120.314.598</b>	<b>-€ 179.043</b>
3° anno	Scenario senza Pasireotide	Scenario con pasireotide	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 110.622.477	€ 110.297.768	-€ 324.709
Costo eventi avversi	€ 312.638	€ 354.185	€ 41.547
Costo comorbidità	€ 2.659.854	€ 2.667.899	€ 8.045
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 134.370.829</b>	<b>€ 134.095.711</b>	<b>-€ 275.118</b>
4° anno	Scenario senza Pasireotide	Scenario con pasireotide	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 116.851.181	€ 116.328.804	-€ 522.377
Costo eventi avversi	€ 330.242	€ 382.939	€ 52.697
Costo comorbidità	€ 2.809.620	€ 2.820.236	€ 10.616
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 148.530.395</b>	<b>€ 148.071.331</b>	<b>-€ 459.064</b>
5° anno	Scenario senza Pasireotide	Scenario con pasireotide	BUDGET IMPACT
Costo farmaco	€ 122.962.826	€ 122.219.622	-€ 743.204
Costo eventi avversi	€ 347.514	€ 414.343	€ 66.829
Costo comorbidità	€ 2.956.571	€ 2.970.351	€ 13.780
<b>TOTALE SPESA</b>	<b>€ 162.975.961</b>	<b>€ 162.313.366</b>	<b>-€ 662.595</b>

Figura 1 - Impatto di budget netto



Oltre a questi risultati, la Figura 2 mostra la variazione di *budget impact* al variare di ciascuno dei parametri analizzati (Analisi di sensitività deterministica ad una via). L’analisi mostra come il parametro che maggiormente comporta una variazione di spesa è rappresentato dal numero di pazienti che effettivamente verranno trattati (maggior numero di pazienti trattati corrisponde ad un incremento del risparmio). Tale risparmio potrebbe raggiungere 3,2 milioni di Euro qualora il passaggio dei pazienti al trattamento con pasireotide fosse più rapido. Al contrario, in corrispondenza dei parametri relativi alla prevalenza, gli eventi avversi e l’efficacia di pasireotide non danno luogo a variazioni significative nella spesa.

Figura 2 - Analisi di sensitività ad una via – grafico tornado



I valori attesi annuali di *budget impact*, calcolati con il metodo *pay-off*, vengono riportati in Tabella 6. Confrontati con i valori risultanti dal modello di *budget impact*, i valori attesi di *pay-*

off risultano significativamente più elevati durante l'intero periodo di analisi. Questa differenza è determinata dalla costante e significativa differenza negativa (equivalente ad un risparmio di spesa) fra gli scenari massimi e quelli minimi.

Di conseguenza, è possibile che in "real life" la rimborsabilità di pasireotide nell'indicazione considerata determini un effettivo risparmio sulla spesa sanitaria a favore del pagatore (SSN) significativamente superiore a quello previsto dal modello di *budget impact* deterministico.

Tabella 6 - Metodo pay-off: valore atteso annuale di budget impact (€ .000)

€ .000	Scenario massimo	Scenario base	Scenario minimo	Valore atteso budget impact
Anno 1	-3.205	-146	-100	<b>-648</b>
Anno 2	-3.410	-179	-127	<b>-709</b>
Anno 3	-3.566	-275	-207	<b>-812</b>
Anno 4	-3.773	-459	-364	<b>-996</b>
Anno 5	-4.047	-663	-539	<b>-1.206</b>

## Discussione

L'acromegalia è ancora una malattia alquanto invalidante e quando non viene adeguatamente trattata può comportare una mortalità prematura e/o una marcata compromissione della qualità di vita dei pazienti. Tutto questo implica che la diagnosi dovrebbe essere fatta il più precocemente possibile e allo stesso modo dovrebbe conseguire un trattamento altrettanto efficace.

La terapia medica dell'acromegalia, sia essa di prima piuttosto che di seconda linea, presenta sempre maggiori opzioni farmacologiche che l'endocrinologo deve saper gestire sia in termini di appropriatezza che di farmacoeconomia.

In tal senso, esistono molteplici linee guida che tuttavia, in mancanza di una letteratura specifica, non affrontano pienamente l'impatto farmacoeconomico delle diverse opzioni terapeutiche e non tengono ancora conto dell'immissione in commercio di pasireotide. Quest'ultimo si presenta, infatti, come un farmaco innovativo con un profilo di copertura recettoriale ed efficacia superiori rispetto agli SSA di 1<sup>a</sup> generazione.

Ne deriva che la scelta decisionale per il clinico debba tenere conto di tutto questo ed essere guidata, oltre che da efficacia e sicurezza, anche da una conoscenza dei costi delle proprie scelte terapeutiche. L'acromegalia è infatti una malattia cronica che richiede per molti pazienti trattamenti farmacologici prolungati per numerosi anni, talora anche decenni.

Lo studio proposto è stata una prima applicazione di *budget impact* a seguito dell'introduzione sul mercato di una nuova tecnologia sanitaria. Questa consiste nel trattamento farmacologico



per pazienti adulti con acromegalia quando l'intervento chirurgico non è indicato, oppure quando non è stato risolutivo, e che non erano adeguatamente controllati con un trattamento con altri analoghi della somatostatina. Il modello ha consentito di stimare che l'introduzione in commercio di pasireotide potrebbe garantire una riduzione di costi diretti sanitari tra i 145 ed i 662 mila Euro, in base all'orizzonte temporale considerato, oltre a rappresentare una terapia innovativa per il trattamento dei pazienti non controllati.

Come tutti i modelli di questo genere, il presente studio non è esente da limiti. In primo luogo, i parametri epidemiologici si basano su dati pubblicati a livello internazionale e potrebbero non essere perfettamente coerenti con i dati di occorrenza italiani. Ciò potrebbe generare una distorsione delle stime di prevalenza ed incidenza dell'acromegalia in Italia. Tuttavia, l'analisi di sensitività deterministica ha consentito di dimostrare come questo parametro non influenzi in modo consistente le stime d'impatto economico.

Un secondo limite riguarda la scarsità delle informazioni presenti in letteratura, riferite ad una stratificazione dei pazienti sulla base della linea di trattamento farmacologico. In particolare, le stime riferite ai pazienti in trattamento sono state estrapolate tramite *expert opinion* e derivate attraverso interviste *face to face*. Tali stime sono state ottenute consultando i co-autori dello studio che fanno riferimento a due centri eterogenei tra loro e possono rappresentare uno spaccato verosimile delle differenze territoriali esistenti in Italia. Anche in questo caso, le analisi di sensitività di tali variabili sono state modulate consentendo delle stime intervallari in grado di rappresentare un minimo ed un massimo di impatto di spesa credibile.

## Conclusioni

In conclusione, l'analisi di *budget impact* da noi effettuata è rassicurante, considerando peraltro che il trattamento dell'acromegalia richiede una terapia cronica e di lunga durata, e dimostra che l'inserimento di pasireotide nelle *flow-chart* decisionali attuali non solo non comporta un maggiore carico di spesa per il Servizio Sanitario Nazionale e Regionale, ma garantisce un risparmio complessivo per il Sistema.

Inoltre, l'introduzione sul mercato di pasireotide consentirà favorevolmente un minor utilizzo di farmaci mediamente più costosi (Pegvisomant/ SSA) sia in monosomministrazione che nelle loro molteplici combinazioni, queste ultime *off-label*, consentendo un aumento del risparmio garantito.

Inoltre, essendo la terapia medica dell'acromegalia un trattamento cronico, è importante che i farmaci utilizzati abbiano una formulazione adeguata che favorisca la *compliance* del paziente e il conseguente raggiungimento del risultato terapeutico. L'introduzione di pasireotide consentirebbe di migliorare la *compliance* da parte del paziente grazie alla sua formulazione mensile (iniezione intra-muscolo ogni 4 settimane), rispetto a pegvisomant / SSA (almeno una iniezione sotto cute al giorno).

Per tutte queste ragioni pasireotide è destinato a trovare una collocazione di primo piano nelle *flow-chart* terapeutiche dell'acromegalia.

## Bibliografia

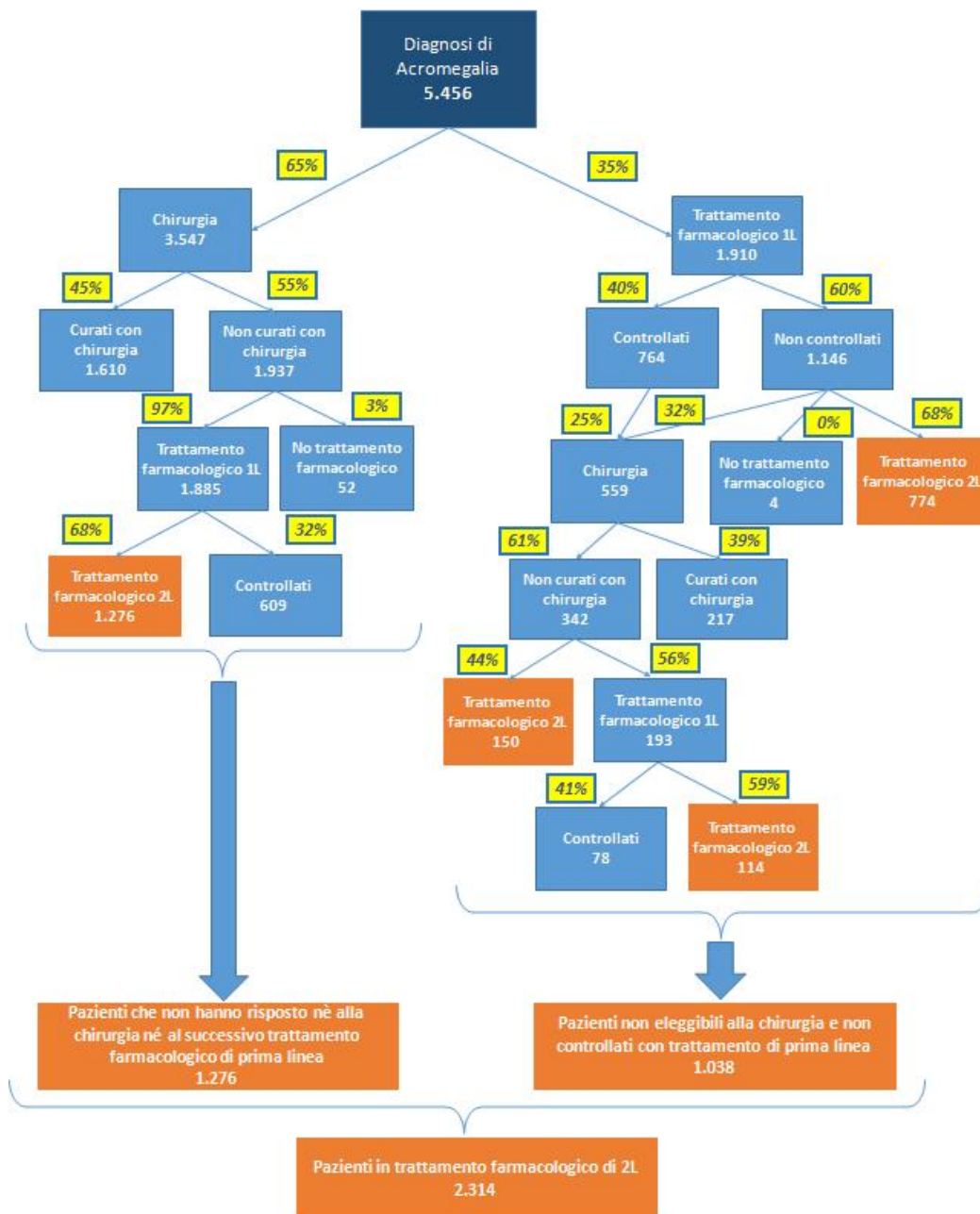
- Ayuk, J., and M. C. Sheppard (2008). 'Does acromegaly enhance mortality?', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 9: 33-39.
- Broder, M. S., E. Chang, D. Cherepanov, MP. Neary, and W. H. Ludlam (2016). 'Incidence and prevalence of Acromegaly in the United States: a claims-based analysis', *Endocrine Practice*.
- Brown, C. K., M. J. Sampson, R. H. Greenwood, P. J. Heyburn, and R. C. Temple (2003). 'Acromegaly: A study of epidemiological characteristics and treatment outcomes', *Endocrine Abstracts*, 5: 124.
- Casagrande, A., M. D. Bronstein, R. S. Jallad, J. I. Mota, A. Tabet, and J. Abucham (2016). 'Remission of acromegaly after treatment withdrawal in patients controlled by cabergoline alone or in combination with octreotide: results from a multicenter study', *J Endocrinol Invest*.
- Chanson, P., and S. Salenave (2008). 'Acromegaly', *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
- Colao, A. (2009). '5 Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23, Supplement 1: S31-S38.
- Colao, A., R. S. Auriemma, G. Lombardi, and R. Pivonello (2011). 'Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly', *Endocrine Reviews*, 32.
- Colao, A., D. Ferone, P. Marzullo, and G. Lombardi (2004). 'Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management', *Endocrine Reviews*, 25: 102-52.
- Collan, M., T. Haahtela, and K. Kyläheiko (2016). 'On the usability of real option valuation model types under different types of uncertainty', *Int. J. Business Innovation and Research*, 11.
- Daly, A.F., P. Petrossians, and A. Beckers (2005). 'An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly', *Journal of Endocrinological Investigation*, 28: 67-9.
- Didoni, G., S. Grottoli, V. Gasco, M. Battistini, D. Ferone, M. Giusti, F. Ragazzoni, P. Ruffo, E. Ghigo, and F. Minuto (2004). 'Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy', *Journal of Endocrinological Investigation*, 27: 1034-9.
- Favato, G., G. Baio, A. Capone, A. Marcellusi, and F. S. Mennini (2013). 'A novel method to value real options in health care: the case of a multicohort human papillomavirus vaccination strategy', *Clinical Therapeutics*, 35: 904-14.
- Fernandez, A., N. Karavitaki, and J. A. Wass (2010). 'Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)', *Clinical Endocrinology*, 72: 377-82.
- Gadella, M. R., M. D. Bronstein, T. Brue, M. Coculescu, M. Fleseriu, M. Guitelman, V. Pronin, G. Raverot, I. Shimon, K. K. Lievre, J. Fleck, M. Aout, A. M. Pedroncelli, A. Colao, and C. Study Group Pasireotide (2014). 'Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2: 875-84.

- Giustina, A., P. Chanson, M. D. Bronstein, A. Klibanski, S. Lamberts, F.F. Casanueva, P. Trainer, K. Ghigo, K. Ho, and S. Melmed (2010). 'A consensus on Criteria for Cure of Acromegaly', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95: 3141–48.
- Grottoli, S., P. Maffei, F. Bogazzi, S. Cannavo, A. Colao, E. Ghigo, R. Gomez, E. Graziano, M. Monterubbianesi, P. Jonsson, and L. De Marinis. (2015). 'ACROSTUDY: the Italian experience', *Endocrine*, 48: 334-41.
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). (2015). 'Popolazione residente al 1 Gennaio 2014'. <http://demo.istat.it/>.
- Jallad, R. S., and M. D. Bronstein (2009). 'Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide', *Neuroendocrinology*, 90: 82-92.
- Mauskopf, J. A., S. D. Sullivan, L. Annemans, J. Caro, C. D. Mullins, M. Nuijten, E. Orlewska, J. Watkins, and P. Trueman (2007). 'Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis', *Value Health*, 10: 336-47.
- Melmed, S., A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. L. Vance, K. Ho, and A. Giustina (2009). 'Guidelines for Acromegaly Management: An Update', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94: 1509–17.
- Mercieca, C., M. Gruppeta, and J. Vassallo (2012). 'Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly', *European Journal of Internal Medicine*, 23: e206-7.
- Pereira, A. M., S. W. van Thiel, J. R. Lindner, F. Roelfsema, E. E. van der Wall, H. Morreau, J. W. Smit, J. A. Romijn, and J. J. Bax (2004). 'Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89: 71-5.
- Petersenn, S., J. Schopohl, A. Barkan, P. Mohideen, A. Colao, R. Abs, A. Buchelt, Y. Y. Ho, K. Hu, A. J. Farrall, S. Melmed, and B.M. Biller (2010). 'Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95: 2781-9.
- Rowles, S. V., L. Prieto, X. Badia, S. M. Shalet, S. M. Webb, and P. J. Trainer (2005). 'Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90: 3337-41.
- Suda, K., N. Inoshita, G. Iguchi, H. Fukuoka, M. Takahashi, H. Nishizawa, M. Yamamoto, S. Yamada, and Y. Takahashi (2013). 'Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature', *Endocr J*, 60: 507-15.
- Sullivan, S. D., J.A. Mauskopf, F. Augustovski, J. Jaime Caro, K. M. Lee, M. Minchin, E. Orlewska, P. Penna, J. M. Rodriguez Barrios, and W. Y. Shau (2014). 'Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force', *Value Health*, 17: 5-14.
- Trainer, P. J., S. Ezzat, G. A. D'Souza, G. Layton, and C.J. Strasburger (2009). 'A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly', *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 71: 549-57.
- Vilar, L., M. F. Azevedo, L. A. Naves, L. A. Casulari, J. L. Albuquerque, R. M. Montenegro, R. M. Montenegro, Jr., P. Figueiredo, G. C. Nascimento, and M. S. Faria (2011). 'Role of the

addition of cabergoline to the management of acromegalic patients resistant to longterm treatment with octreotide LAR', *Pituitary*, 14: 148-56.

## APPENDICE A

Figura A.1 - Flow chart relativa alla popolazione target in Italia di pazienti con diagnosi di Acromegalia



## APPENDICE B

Tabella B.1 - Prezzo ex-factory netto, per tipologia di alternativa terapeutica e dosaggio

<b>Octreotide</b>		<b>P ex-factory netto</b>
SAS LAR 10 mg		€ 355,98
SAS LAR 20 mg		€ 613,61
SAS LAR 30 mg		€ 797,33
<b>Lanreotide</b>		<b>P ex-factory netto</b>
Ipstyl 30 mg		€ 358,41
Ipstyl 60mg		€ 708,04
Ipstyl 90 mg		€ 764,20
Ipstyl 120 mg		€ 764,20
<b>Signifor®</b>		<b>P ex-factory netto</b>
Signifor® 20 mg		€ 2.258,35
Signifor® 40 mg		€ 2.656,88
Signifor® 60 mg		€ 3.055,42
<b>PegV monoterapia</b>		<b>P ex-factory netto</b>
Somavert 10 mg		€ 1.894,58
Somavert 15 mg		€ 2.841,86
Somavert 20 mg		€ 3.789,15
<b>PegV + SSA</b>		<b>P ex-factory netto</b>
Somavert 20 mg		€ 3.789,15
Sandostatina LAR 30 mg		€ 797,33
<b>SSA + Cabergolina</b>		<b>P ex-factory netto</b>
Cabergolina 0,5 mg		€ 6,35
SAS LAR 10 mg		€ 355,98
SAS LAR 20 mg		€ 613,61
SAS LAR 30 mg		€ 797,33

## APPENDICE C

Tabella C.1 – Parametri di stima dei costi per il trattamento dell'iperglicemia

Farmaco ipoglicemizzante	Descrizione	Prezzo per confezione*	Costo/mese	% di utilizzo**	Costo medio annuo
<b>Metformina</b>	Confezione 30 compresse 500mg 2 volte al giorno (METFORMINA ACT*30CPR RIV 500MG - generico; ACTAVIS)	€ 1,27	€ 2,54	90,00%	€ 27,43
<b>SU</b>	Confezione 20 compresse, 2 volte al giorno(GLICLAZIDE ALMUS*40CPR DIV80MG generico; ALMUS )	€ 4,03	€ 6,05	2,50%	€ 1,81
<b>GLP-1</b>	Confezione penna preriempita 18 mg in 3 ml, 1,2 mg al giorno (VICTOZA*SC 2PEN 3ML 6MG/ML; NOVO NORDISK SpA)	€ 138,76	€ 138,76	18,60%	€ 308,88
<b>DPP4</b>	Confezione 50 compresse 50mg 2 volte al giorno (GALVUS*56CPR 50MG; NOVARTIS)	€ 62,34	€ 74,81	18,60%	€ 166,52
<b>Insulina</b>	Confezione 100 unità/ml 10 unità al giorno (LANTUS*SC 1FL 100UI/ML 10ML; SANOFI)	€ 50,57	€ 141,60	10,00%	€ 169,92
<b>Totale</b>					<b>€ 674,56</b>

## APPENDICE D

Per esprimere una valutazione mediante lo strumento della HTA (di cui il Budget Impact ne è parte integrante) si possono prendere in considerazione diversi elementi decisionali dal momento che si tratta di una visione multidimensionale delle problematiche relative alle tecnologie.

In questa sede proponiamo una breve spiegazione per alcuni di questi principi che sono solo una piccola parte dei termini di cui si compone l'immenso lessico della "nuova medicina", che sono: qualità, accettabilità, soddisfazione, efficacia, efficienza, appropriatezza, equità, accessibilità, sicurezza.

Tale spiegazione si rende necessaria perché di questi termini esiste una molteplicità di definizioni che non dipende solo dalla disciplina in cui vengono utilizzati perché in uno stesso settore spesso uno stesso concetto viene espresso con diverse modalità.

È quindi chiaro che l'abitudine iniziata nell'ultimo decennio del secolo scorso, specie in ambito internazionale dove si aggiunge anche un problema di multilinguismo, di predisporre appositi glossari è un esercizio non "puramente di stile", diviene una necessità proprio perché nessuno può ritenersi il depositario di una presunta "verità terminologica".

Tuttavia cercheremo di riportare l'essenziale, rimandando all'ampia letteratura analisi più approfondite e nel tentativo di seguire un percorso coerente, riporteremo solo le definizioni che attengono principalmente alla tradizione della "economia generale", nel senso che viene considerata da un punto di vista delle competenze e delle conoscenze dello "economista". In questo senso definito della "economia generale" anche le definizioni che derivano dalla "economia aziendale", branca dell'economia altrettanto dignitosa, potrebbero risultare talvolta differenti da quelle qui impiegate.

Con questa precisazione del primo, la **qualità**, diremo quanto riportato dal Dizionario Garzanti secondo il quale il termine in senso lato indica la «caratteristica, proprietà o condizione di una persona o di una cosa che serve a determinarne la natura e a distinguerla dalle altre». Riferito ad un bene o servizio si indicano l'«insieme delle caratteristiche che rendono un prodotto o un servizio conforme a determinati requisiti»: (<http://www.garzantilinguistica.it/ricerca/?q=qualità>).

Senza altre specificazioni, e tenendo in considerazione i possibili equivoci che il termine può generare diremo che "qualità" non è altro che un contenitore dal quale possiamo di volta in volta estrarre uno degli altri termini succitati, che riteniamo al contrario di questo più specifici.

In questo contenitore un ruolo importante viene svolto da studi inerenti la "dimensione umana", nella quale rientrano termini quali **accettabilità** e **soddisfazione** che riportano alla "qualità percepita". È questa una sfera soggettiva dell'individuo, indicato spesso come il "cliente" ovvero come colui che si avvale dell'assistenza di un qualche professionista. In ambito sanitario questi corrisponde al paziente cui viene richiesto un giudizio su una prestazione.

A queste valutazioni da parte di chi riceve il servizio, o eventualmente dai suoi familiari, si aggiungono le valutazioni degli operatori del Servizio Sanitario che trovano uno specifico

significato all'interno del "rapporto di agenzia", per cui un paziente affida le sue scelte, e quindi anche i suoi giudizi, ad un medico o ad altro professionista. L'intento è di "umanizzare" la "relazione medico-paziente" oltre il puro tecnicismo, ponendo questa come il vero prodotto o risultato del processo di produzione della salute in una popolazione.

Rimandando a studi più specifici sul tema, ci limitiamo a ricordare che questi termini ci riconducono a strumenti di valutazione all'interno delle diverse Carte dei Servizi, e ad uno specifico strumento di rilevazione qual è l'*auditing*.

I prossimi due, efficacia ed efficienza, si possono spiegare introducendo tre concetti sui quali fortunatamente si è creata una certa convergenza nella definizione: *input*, *output* ed *outcome* che possiamo tradurre con i termini, rispettivamente, di risorsa, prodotto e risultato.

Gli *inputs*, le risorse, sono gli elementi basilari dei processi produttivi, ivi inclusi quelli in campo della salute. Consideriamo qui le risorse reali perché ottenibili generalmente tramite risorse finanziarie ad eccezione di quelle fornite gratuitamente, ma anche per queste esiste un "valore" economico qualora non si tiene conto degli elementi visibili nei bilanci pubblici ma vengano considerati come elementi di "costo-opportunità". Infatti anche risorse gratuite potrebbero essere utilizzate in processi produttivi alternativi, e quindi essere diversamente impiegate e valorizzate.

La considerazione economica trae la principale considerazione nell'ambito della teoria classica del valore dove venivano considerati come fattori di produzione: terra, lavoro, capitale.

L'attuale considerazione è quella di considerare diverse tipologie all'interno della cosiddetta valutazione "per centri di costo" dalla quale non prescindono né le valutazioni di tipo "aziendalistico" né quelle più strettamente "economiche". Abbiamo quindi costi per: personale, attrezzature ed apparecchiature (acquisizione, manutenzione e riparazione), materiali di consumo (ad esempio, farmaci e *disposable*), spese amministrative e generali (incluse quelle fiscali ed assicurative).

Anche se in molti processi industriali sono il risultato stesso dell'attività produttiva, qui consideriamo gli *outputs* come elementi intermedi utili al fine di produrre risultati finali. Ad essi possiamo associare il termine "tecnologia" mediante cui identifichiamo la singola prestazione sanitaria e l'esempio più comune sono: visite mediche, esami di laboratorio e test strumentali.

A fonte di queste tecnologie "semplici" vi sono tecnologie "complesse" laddove le prime vengono inserite in un percorso diagnostico-terapeutico o riabilitativo che prevede una molteplicità di prestazioni, quale può essere ad esempio un percorso di screening.

Gli *outcomes* infine sono il risultato ultimo che si vuole ottenere, e nel settore sanitario esso si traduce in miglioramenti della salute possibilmente misurabili e quantificabili.

Non entriamo per ora nel complesso problema dell'espressione dei risultati tramite l'uso di più o meno sofisticati indicatori sanitari, mentre può risultare utile distinguere tra risultati intermedi e finali. In campo clinico si utilizza il termine *esito* in entrambi i casi, ma è più opportuno distinguere gli uni dagli altri. L'esito positivo o negativo di una radiografia è certamente importante nella valutazione di una tecnologia diagnostica, ma rimane un risultato intermedio se si considera come prodotto finale un miglioramento "apprezzabile", ovvero quantificabile, della salute. Mancando spesso di una relazione ponderabile tra gli esiti delle



tecnologie e le variazioni di salute, pur ritenendo evidenti i benefici, la valutazione si potrà soffermare solo sui risultati intermedi. L'esempio migliore è quello di attività rivolte alla riduzione della pressione arteriosa i cui vantaggi sono incontrovertibili ai fini della riduzione di alcune patologie, ma altrettanto difficilmente traducibili in misure precise.

Con queste precisazioni possiamo quindi definire come **efficacia** sia la misura delle possibili riduzioni di morbilità e mortalità che gli esiti positivi determinati da una prestazione, ovvero di una tecnologia. Sarà quindi più efficace una tecnologia in grado di garantire un maggior numero di persone curate o salvate, ma anche una tecnologia che fornisce un maggior numero di esiti. In questo secondo caso, appare evidente come efficacia sia l'espressione probabilistica di un rapporto tra casi favorevoli e casi possibili. Ad esempio, se in una popolazione esistono 100 casi di una certa patologia (casi possibili) sarà più efficace la tecnologia in grado di scoprirne il alto numero (casi favorevoli).

In realtà, la questione è molto più complessa se considerata dal punto di vista epidemiologico, rispetto al quale si dovrebbe parlare di falsi o veri positivi o negativi, e di altri strumenti per i quali si rinvia ai testi di statistica medica o epidemiologia.

Nella terminologia anglosassone si utilizzano due termini: *efficacy*, per indicare l'efficacia calcolata mediante sperimentazioni più o meno strutturate, ed *effectiveness*, per indicare l'efficacia di una tecnologia calcolata sulla realtà, ovvero "nel mercato".

Negli studi HTA sarebbe preferibile far riferimento alla prima solo in assenza della seconda, quando ad esempio si tratta di nuova tecnologia non ancora sul mercato oppure che non si conoscono dati apprezzabili.

Qualunque sia il concetto di efficacia, la relazione che interessa l'efficacia è quindi quella tra *input* ed *output*, sia esso espresso come risultato intermedio che come risultato finale.

Anche se molti non pongono una differenza, la stessa relazione può essere espressa mediante una valutazione dei risultati non puramente quantitativi (come il numero di vite salvate, anni di vita guadagnati), ma cercano di esprimere una valutazione anche della "qualità" degli anni di vita. Il motivo è che uno stesso periodo di vita è molto diverso se vissuto in buona salute o in una qualsiasi condizione di vita menomata.

Gli strumenti sono molteplici, ma possiamo riferirci genericamente ad essi come "anni (giorni o mesi) di vita pesati per la qualità". In questo caso, nella letteratura specifica, si utilizza il termine di *utility*.

Il concetto di **efficienza**, che in apparenza sembrerebbe più semplice, in realtà è anch'esso ambiguo ammettendo due diversi significati: efficienza tecnica ed allocativa<sup>1</sup>.

La "**efficienza tecnica**", o "produttività", è la minimizzazione nel consumo di risorse rispetto al prodotto. Estendendo il concetto di produttività del lavoro alle altre risorse, una

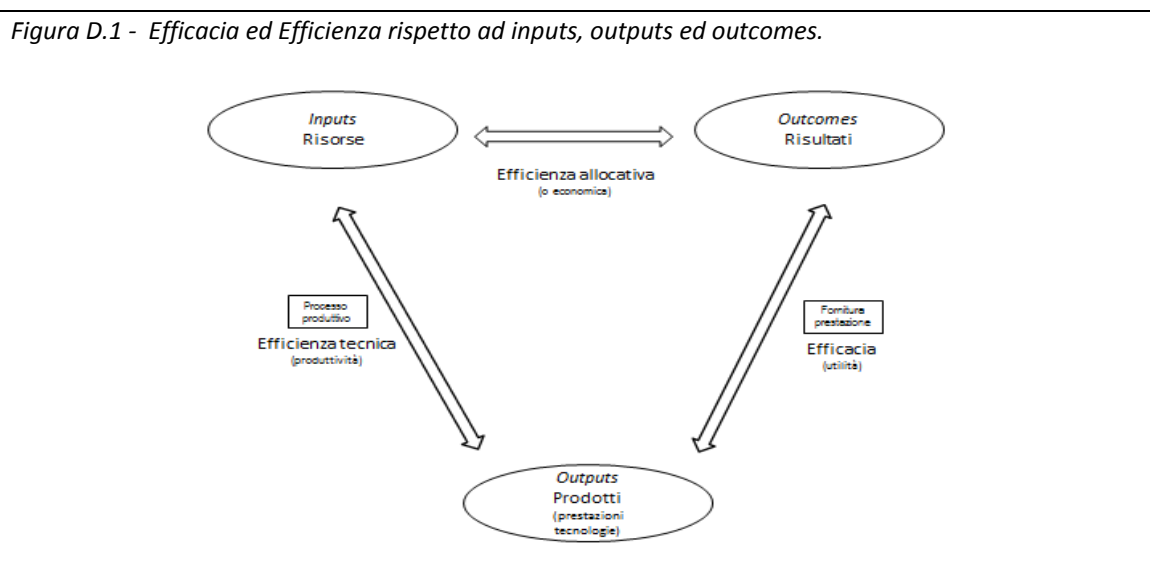
---

1 Tra i criteri di valutazione non consideriamo invece l'**economicità**, termine che attiene al mondo dell'economia aziendale e spesso utilizzato anche in quello giuridico-legislativo. In questi settori, e nei relativi dizionari e manuali utilizzato anche in quello giuridico-legislativo, per economicità si intende la "capacità di perseguire le finalità istituzionali" ovvero di "ottimizzare il rapporto tra il risultato ottenuto e l'obiettivo prefissato" (per approfondire si rinvia, scegliendo uno tra i tanti testi, a G.Airoldi, G.Brunetti, V.Coda, "Economia Aziendale", Il Mulino, Bologna, 1995, pp.173-189).

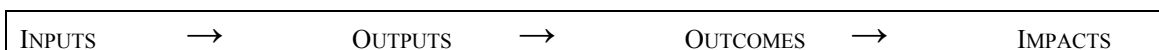
Talvolta impropriamente questa stessa definizione è attribuita di volta in volta all'efficacia, all'efficienza tecnica o anche all'efficienza allocativa.

tecnologia è efficiente se ottenuta al minor “costo”, inteso come migliore combinazione dei fattori produttivi, e non dal punto di vista meramente finanziario di minore spesa. La “**efficienza allocativa**”, indicata anche come “efficienza economica”, è la minimizzazione nel consumo di risorse rispetto al risultato. Questa, a differenza dell’efficienza tecnica, non può prescindere dall’efficacia delle tecnologie: non si tratta quindi solo di produrre al minor costo ma di ottenere un risultato al minor costo. È evidente l’importanza dell’efficienza allocativa in quanto è meglio produrre con costi più elevati per garantire dei risultati piuttosto che produrre tecnologie a basso costo ma con scarsa efficacia, o addirittura nulla: così avremmo solo uno spreco di risorse!

In figura D.1 inseriamo quindi le tre relazioni.



Al trinomio *inputs*, *outputs* ed *outcomes* spesso viene aggiunto il termine di *impacts* per definire le ricadute, gli impatti, in un orizzonte più ampio che introduce al concetto di valutazione “sociale”. In realtà la stessa valutazione economica ha una visione collettiva che contiene al suo interno la valutazione sociale; si tratta solo di distinguere questi ultimi effetti dai risultati<sup>2</sup>.



L’**appropriatezza** è anch’esso un concetto complesso, sovrapponibile ad altri, come riconosciuto in un seminario tenuto dall’Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2000 (World Health Organization. Appropriateness in Health Care Services. Report on a WHO Workshop. Koblenz, Germany, 23–25 March 2000).

Il termine che in campo sanitario viene generalmente collegato ad Avedis Donabedian, un pioniere della *Quality Assurance*, che a partire dal 1973 fu tra i primi a discutere in modo

2 In campo economico esistono effetti involontari di un progetto, di segno positivo o negativo, definiti come “esternalità”. Queste si possono far rientrare nel concetto di “impatto”.

approfondito intorno ai risultati dell'attività medica con l'obiettivo di determinare il "grado in cui la conoscenza e le tecniche disponibili sono usate, bene o male, nel trattamento delle malattie e nel raggiungimento della salute" (Donabedian A. 1973. *Aspects of Medical Care Administration: Specifying Requirements for Health Care* Cambridge, MA: Harvard University Press).

Il termine sembra sia stato utilizzato *appropriateness* per la prima volta, sempre nel 1974, dall'*Institute of Medicine* nel tentativo di identificare criteri per l'individuazione della *appropriateness of care* (Institute of Medicine (IOM). 1974. *Ethics of Health Care*. Washington, D.C.: National Academy of Sciences.). Secondo lo IOM, l'appropriatezza ha come prerequisito interventi o prestazioni di "provata efficacia".

Una prima definizione estremamente sintetica, ma nel contempo completa in quanto contiene le molteplici dimensioni dell'appropriatezza, si può così riassumere: fare "la cosa giusta, al soggetto giusto, al momento giusto, da parte dell'operatore giusto, nella struttura giusta", tenendo conto della crescente complessità delle cure (Federici A., a cura di. *Screening. Profilo complesso di assistenza*. Il Pensiero scientifico. 2007).

Questa definizione riassume in modo efficace quanto scritto nel Documento del Consiglio Scientifico del Progetto "Mattoni SSN" dove una parte, il "mattoncino" 7, è dedicato alle "Misure dell'appropriatezza" (Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. "Misura dell'Appropriatezza", 2007). Qui "gli interventi erogati per la diagnosi e il trattamento di una determinata condizione clinica sono da considerare appropriati qualora una prestazione di dimostrata efficacia sia fornita avendo identificato correttamente: i pazienti che ne possono beneficiare; il *setting* assistenziale più idoneo, comprese le caratteristiche dei professionisti coinvolti; e il momento che, all'interno della storia naturale della condizione da trattare, rende più favorevole il profilo beneficio-rischio (...).

Esistono quindi almeno cinque dimensioni dell'appropriatezza:

- a) le caratteristiche del paziente (cliniche, con riferimento alla condizione acuta o cronica della patologia presentata, socio-culturali, con riferimento alla compliance attesa, etc.);
- b) le caratteristiche della prestazione (efficacia, sicurezza, costo, accettabilità, continuità assistenziale, etc.);
- c) il tempo di erogazione della prestazione in relazione alla storia clinica del paziente;
- d) le caratteristiche del livello assistenziale (alta specialità, area critica, degenza ordinaria, day hospital, consulenza specialistica, assistenza ambulatoriale);
- e) le caratteristiche del professionista che in concreto fornisce la prestazione".

Quando si considera una prestazione nella pratica corrente, l'appropriatezza non può quindi prescindere dal fatto che "un intervento efficace può, infatti, essere applicato o meno in modo appropriato, e cioè proprio nelle indicazioni per le quali il rapporto fra benefici e rischi è favorevole. Questa specifica dimensione dell'appropriatezza, che fa riferimento all'applicazione di interventi di efficacia dimostrata in contesti nei quali il profilo beneficio-rischio per i pazienti

si mantiene favorevole, viene solitamente presentata come appropriatezza clinica”, talvolta anche come appropriatezza “specifica”<sup>3</sup>.

L’**appropriatezza clinica** è la prima tipologia ed è alla base di linee guida cliniche e protocolli diagnostico-terapeutici condivisi dal personale sanitario. Purtroppo anche applicando in modo appropriato le terapie non vi è la certezza del risultato data la variabilità nella risposta da parte dei diversi pazienti. È quindi da considerare nella sua dimensione probabilistica.

Anche se talvolta distinta da questa, in realtà riteniamo parte dell’appropriatezza clinica quella che in ambito farmacologico è nota come **appropriatezza prescrittiva**: si verifica quando i farmaci sono prescritti per patologie per le quali esiste l’indicazione terapeutica all’interno della scheda tecnica.

Se esiste una indicazione terapeutica in scheda tecnica vuol dire che quel farmaco è stato studiato, nella sperimentazione clinica controllata, per verificarne l’efficacia e la tollerabilità in quella particolare indicazione terapeutica che, pertanto, ha ottenuto il riconoscimento della comunità scientifica e quindi l’immissione in commercio attraverso le agenzie nazionali o comunitarie del farmaco, come EMA e FDA<sup>4</sup>.

Le “condizioni di appropriatezza” rilevano anche un secondo aspetto che, per quanto riguarda il nostro Paese, emerge con il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 dove il termine acquista una rilevanza normativa, divenendo uno dei criteri per la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (D.Lgs 229/99). In particolare, l’attenzione si è focalizzata sull’appropriatezza organizzativa, *in primis* dell’assistenza ospedaliera, di cui le liste di DRG a rischio di inappropriatezza rappresentano una delle principali traduzioni operative.

Questa “concerne, in primo luogo, l’ambito nel quale sono erogati gli interventi. Nelle diverse sfaccettature, un riferimento è alle azioni di contesto che massimizzano l’efficacia di un intervento o, più verosimilmente, minimizzano i possibili rischi legati alla sua erogazione. Un esempio è rappresentato dall’applicazione di programmi mirati a ridurre il rischio di infezioni ospedaliere, o di errori medici, all’interno di una struttura sanitaria (Federici 2007).

Riguardo al momento più idoneo in cui fornire la prestazione talvolta viene utilizzato il concetto di **appropriatezza temporale** secondo cui le prestazioni dovrebbero essere fornite tempestivamente; utilizzata specialmente in relazione alle liste di attesa, possiamo considerare questa forma di appropriatezza all’interno di quella **organizzativa**<sup>6</sup>.

---

3 L’appropriatezza clinica è oggetto di una specifica attività da parte del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) già Programma nazionale linee guida, previsto dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità.

4 L’utilizzo del farmaco in casi e in dosaggi non indicati prende il nome di *Off-Label*.

5 L’autorizzazione in Italia viene rilasciata dall’Agenzia italiana del farmaco (AIFA), che rilascia l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC). Il sistema sanitario nazionale autorizza e rimborsa solo le prescrizioni appropriate dei farmaci.

6 Furono Lavis ed Anderson, nel 1996, ad introdurre il duplice concetto di appropriateness of a service, o appropriatezza clinica, e appropriateness of setting, o appropriatezza organizzativa. (J N Lavis and G M Anderson. Appropriateness in health care delivery: definitions, measurement and policy implications. CMAJ. 1996 Feb 1; 154(3): 321–328).

In questa dimensione, indicata talvolta come **appropriatezza amministrativa** (o appropriatezza generica)<sup>7</sup>, anche se sarebbe preferibile introdurre una **appropriatezza economico-finanziaria**, rientrano “azioni tese a individuare e rimuovere incentivi perversi, si pensi a tariffe di rimborso incongrue, che possono stimolare l’esecuzione di prestazioni anche quando i rischi individuali superano i benefici o quando modalità differenti di erogazione (per esempio, nella scelta fra ricovero ordinario, ricovero diurno e prestazione ambulatoriale) sono disponibili”.

Un’altra diversa nozione di appropriatezza organizzativa contiene entrambi gli aspetti dell’efficienza, quella tecnica e quella economica.

Nel primo caso, l’**appropriatezza tecnico-economica** include il riferimento al criterio dell’efficienza produttiva, intesa come minimizzazione dei costi per unità prodotta. Oltre ad essere clinicamente appropriata, l’esecuzione di un intervento deve tenere conto dell’utilizzo efficiente delle risorse: un intervento inefficiente non diventa per questa ragione inappropriato da un punto di vista clinico, ma inappropriato da un punto di vista dell’erogazione/organizzazione.

Nel secondo caso, che si dovrebbe definire **appropriatezza allocativa** (o economica), essa assume significato a partire dagli ‘90 del XX secolo a partire dagli Stati Uniti, quando iniziò a porsi attenzione sul peso crescente dei costi nel sistema sanitario.

In questa accezione, il termine viene impiegato per la prima volta nel contesto italiano con il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000: qui il termine viene posto da un lato in stretto collegamento con l’efficienza nell’allocazione delle risorse, dall’altro con aspetti che rimandano ad una appropriatezza distributiva (principio di equità) laddove si rileva che “l’ampia variabilità nella risposta assistenziale rinvia a problemi di appropriatezza nell’utilizzazione delle risorse e a potenziali iniquità nell’accesso e nella utilizzazione dei servizi sanitari”<sup>8</sup>.

Piuttosto che allargare la definizione di appropriatezza riteniamo più utile distinguere l’appropriatezza strettamente clinica da tutti i vari aspetti di appropriatezza organizzativa, consapevoli che i diversi criteri decisionali siano interconnessi tra loro.

Concludendo, riteniamo di dover associare al termine di ‘appropriatezza’ il concetto di *Evidence Based Medicine*, con cui si intende la ‘Medicina basata su prove di efficacia’<sup>9</sup>. Tale concetto risale all’epidemiologo Archibald Lemman Cochrane che nel 1972 fu il primo a notare lo scarso uso da parte dei medici di dati dell’evidenza sperimentale, preferendo seguire pratiche consolidate fondate sulla consuetudine che spesso mancano di un accertato valore scientifico.

Recentemente il termine è stato esteso a tutti gli altri operatori del settore sanitario, non strettamente quindi ai soli medici, per cui è stato coniato il termine di *Evidence Based Health*

---

7 Poiché le risorse disponibili variano in base al contesto (organizzativo, sociale, economico, politico, geografico) l’appropriatezza amministrativa è un concetto assai dinamico.

8 Dipartimento della Programmazione e dell’Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale. Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza. 2012:  
[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1826\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1826_allegato.pdf)  
Dal materiale fornito nella Formazione a distanza (FAD) della Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG). Si veda <http://www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=907>

9 Traduzione migliore di “medicina basata sulle evidenze” dal momento che la medicina dovrebbe essere sempre basarsi su evidenze cliniche.

*Care*. Anche se l'indicazione riporta al criterio di efficacia, riteniamo che la EBM si possa tranquillamente far rientrare nel criterio di appropriatezza.

Un altro criterio è l'**equità**, che in linea generale è un aspetto attinente alla distribuzione nella popolazione dei servizi o dei risultati. Ad una prima analisi potrebbe sembrare che distribuire servizi e prestazioni in modo uniforme sul territorio nazionale, come già previsto fin dalla legge di Riforma che ha introdotto nel 1978 il Servizio Sanitario Nazionale, sia del tutto analogo al garantire la salute in modo uniforme; in realtà per ottenere il secondo risultato, che dovrebbe essere l'obiettivo egualitario nel campo della salute, si dovrebbero spesso prevedere servizi e prestazioni in modo difforme. E ciò per diversi motivi, tra cui una diversa situazione epidemiologica oppure un'iniziale distribuzione di risorse che determina dotazioni squilibrate delle strutture. Tralasciando di approfondire ulteriormente questi aspetti, tuttavia appare chiaro che anche questa volta abbiamo una duplicità di significato, per cui si parla di **equità orizzontale** quando si vuole intendere uguale dotazione dal lato dell'offerta; e in questo contesto è fondamentale garantire uguale **accessibilità** alle strutture ed alle prestazioni. Dal lato del bisogno o della domanda, che per ora consideriamo indifferentemente dallo stesso lato del panorama economico, diviene più importante l'**equità verticale**.

Concludiamo con i criteri decisionali con un accenno alla sicurezza che è forse uno degli aspetti più trascurati all'interno degli studi HTA. Nonostante gli aspetti di safety delle tecnologie sanitarie siano centrali nelle politiche di accesso, spesso si fa riferimento a studi a sé stanti e non come completamento di un processo decisionale multidimensionale. L'integrazione multidimensionale deve essere coerente e seguire percorsi logici coerenti all'interno dell'intero documento di HTA al fine di consentire una comprensione ottimale da parte dei decisori che dovranno scegliere se integrare o meno la tecnologia sanitaria all'interno del percorso terapeutico.

Figura D.2. Appropriately, sicurezza ed equità rispetto ad inputs, outputs ed outcomes.

