

VOL 19 / ANNO 2024 / PAG 01-12

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di *Budget Impact* dei farmaci biologici per la
Dermatite Atopica – Il caso della Regione Puglia



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2024

Volume n. 19/2024 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi di *Budget Impact* dei farmaci biologici per la Dermatite Atopica – Il caso della Regione Puglia

M. Benvenuto¹ | E. Attolini² | C. Viola¹

¹Dipartimento di Scienze dell'Economia, Università del Salento

²Direttore Area Innovazione di Sistema e Qualità, Agenzia Regionale per la Salute e il Sociale, Regione Puglia

Corresponding author

Marco Benvenuto: e-mail: marco.benvenuto76@gmail.com

ABSTRACT EN

OBJECTIVE

Atopic dermatitis is a chronic-recurrent inflammatory dermatological condition with significant phenotypic variability and a substantial impact on quality of life. Currently, in Italy, approved biological therapies include dupilumab and tralokinumab, targeted agents with advantages in terms of tolerability and safety compared to systemic immunosuppressants. A Budget Impact Analysis was performed to assess the potential financial implications of introducing tralokinumab in the Apulian Regional Health Service (SSR), considering only the impact of the therapy costs on pharmaceutical expenditure.

METHODS

A Budget Impact Analysis was conducted using a model based on the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) guidelines. The perspective adopted was that of the Apulian SSR, with a three-year time horizon. The model considered monoclonal antibodies approved and reimbursed in Italy for severe atopic dermatitis in eligible adult patients: dupilumab and tralokinumab. Total pharmaceutical costs in the target population were compared in two different scenarios: with and without tralokinumab, estimating increasing utilization rates over the three-year period. Market shares of dupilumab were estimated based on survey results conducted in the Apulia region. Additionally, the advantage of extending the drug administration frequency from 2 weeks (Q2W) to 4 weeks (Q4W), as indicated in the Summary of Product Characteristics (SmPC),

ABSTRACT ITA

OBIETTIVO

La dermatite atopica è una condizione dermatologica infiammatoria cronica-ricidivante con notevole variabilità fenotipica e impatto significativo sulla qualità di vita. Attualmente, in Italia, le terapie biologiche approvate includono dupilumab e tralokinumab, agenti mirati con vantaggi di tollerabilità e sicurezza rispetto agli immunosoppressori sistemici. È stata condotta una *Budget Impact Analysis* al fine di stimare le implicazioni finanziarie dell'utilizzo di tralokinumab sul Servizio Sanitario Regionale (SSR) della Regione Puglia, considerando il solo impatto della terapia sulla spesa farmaceutica.

METODI

È stata condotta un'analisi di *Budget Impact* con l'ausilio di un modello costruito secondo le linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for *Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). La prospettiva adottata è stata quella del SSR pugliese, considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni. Il modello ha preso in considerazione gli anticorpi monoclonali approvati e rimborsati in Italia per la dermatite atopica grave in pazienti adulti eleggibili al trattamento, dupilumab e tralokinumab. Sono stati confrontati i costi farmaceutici complessivi nella popolazione target in due differenti scenari: con e senza tralokinumab, stimando per quest'ultimo quote crescenti di impiego nel triennio. Le quote di mercato di dupilumab sono state stimate sulla base dei risultati di un'indagine condotta in Regione Puglia. Inoltre, è stato valutato il vantaggio derivante dalla pos-

was evaluated. In a conservative perspective, the model considered the reduction after 32 weeks, as described in the clinical trial, compared to the 16 weeks indicated in the SmPC. Dosage and dosing regimen information was obtained from the SmPC for each drug. A univariate sensitivity analysis was performed to test result robustness.

RESULTS

The analysis results highlight the economic advantage of tralokinumab usage, with estimated savings of € 530.717, € 949.787, and € 1.956.301 over the three years. The adoption of tralokinumab leads to a significant reduction in overall expenditure, resulting in a cumulative saving of € 3,436,805 over the three years. The analysis demonstrates that introducing tralokinumab with increasing market shares compared to dupilumab for severe atopic dermatitis in adult patients results in savings for the Apulian SSR. Furthermore, maintaining all other model parameters invariant, proportions of patients moved to Q4W dosing after 32 weeks of treatment allows the Apulian SSR to achieve savings of approximately € 5.4 million over three years. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the obtained results.

CONCLUSIONS

The Budget Impact Analysis shows how tralokinumab, with its favorable purchase price and potential reduced treatment schedule, represents the biologic therapy with the lowest cost per patient among the currently available treatments in Italy. Increasing tralokinumab prescriptions in clinical practice could positively impact the optimization of Apulian SSR resources. This not only ensures a demonstrated efficacy and safety profile but also provides an economically advantageous therapeutic option.

KEYWORDS

Tralokinumab, Budget Impact Analysis, atopic dermatitis, biological therapies.

sibilità prevista nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di estendere la frequenza di somministrazioni del farmaco da 2 (Q2W) a 4 settimane (Q4W). In un'ottica conservativa, il modello ha considerato la riduzione dopo 32 settimane, come descritto nello studio clinico, rispetto alle 16 indicate in RCP. Le informazioni relative ai dosaggi e alla posologia sono state ricavate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto di ciascun farmaco. Al fine di testare la robustezza dei risultati, è stata effettuata un'analisi di sensibilità a una via.

RISULTATI

I risultati dell'analisi evidenziano il vantaggio economico derivante dall'impiego del tralokinumab, con risparmi stimati di 530.717 €, 949.787 € e 1.956.301 € nel corso del triennio. L'adozione di tralokinumab si traduce in una significativa riduzione della spesa complessiva, generando un risparmio cumulativo di 3.436.805 € nei 3 anni considerati. L'analisi mostra che l'introduzione di tralokinumab con crescenti quote di mercato rispetto a dupilumab per la dermatite atopica severa nel paziente adulto comporta un risparmio per il SSR pugliese. Inoltre, mantenendo costanti gli altri parametri del modello, la transizione di una percentuale di pazienti alla posologia Q4W dopo 32 settimane di trattamento consente di ottenere un risparmio in Regione Puglia di circa 5,4 milioni di euro nei 3 anni. L'analisi di sensibilità ha dimostrato la robustezza dei risultati ottenuti.

CONCLUSIONI

L'analisi di *Budget Impact* ha messo in luce come tralokinumab, grazie al prezzo di acquisto vantaggioso e al possibile schema terapeutico ridotto, rappresenti la terapia biologica con il minor costo per paziente tra i trattamenti attualmente disponibili in Italia.

Un aumento delle prescrizioni di tralokinumab nella pratica clinica potrebbe quindi avere un impatto positivo sull'ottimizzazione delle risorse del SSR pugliese, non solo garantendo un comprovato profilo di efficacia e sicurezza, ma rappresentando anche un'opzione terapeutica vantaggiosa dal punto di vista economico.

PAROLE-CHIAVE

Tralokinumab, *Budget Impact Analysis*, dermatite atopica, terapie biologiche.

La dermatite atopica è una patologia dermatologica infiammatoria a carattere cronico-ricidivante caratterizzata da una notevole variabilità fenotipica. Dal punto di vista clinico, le manifestazioni tipiche sono prurito intenso, secchezza e arrossamento della cute e lesioni eczematose che, nell'adulto, interessano principalmente la zona del volto e la parte alta del tronco.¹

La malattia ha un impatto significativamente negativo sulla qualità di vita del paziente. Nei casi di dermatite atopica di entità moderata-severa, infatti, le lesioni cutanee possono interessare ampie aree visibili come il viso e il collo, associate spesso a prurito intenso e persistente tale da interferire con il sonno, lo svolgimento delle attività quotidiane e le capacità lavorative. Questo quadro clinico può quindi causare privazione del sonno, manifestazioni di ansia o depressione e condurre a una compromissione delle relazioni sociali.^{2,3}

La dermatite atopica rappresenta una delle patologie infiammatorie cutanee più diffuse, con un'incidenza complessiva pari al 17% nei bambini e circa al 10% degli adulti. Le stime annuali indicano una prevalenza più elevata nei paesi ad alto reddito, nei gruppi socio-economici più abbienti e con un livello di istruzione più elevato.^{4,5} In Italia, nonostante manchino stime precise sulla prevalenza, i dati di uno studio multicentrico suggeriscono che circa l'8% dei pazienti adulti è affetto da questa condizione.⁶

L'insorgenza della dermatite atopica è più frequente nei primi anni di vita, con il 60% dei pazienti che manifesta i sintomi nel primo anno. Si verifica più raramente prima dei due mesi o in età adolescenziale/adulta. Circa il 60% dei casi infantili si risolve prima della pubertà, ma si possono verificare ricadute in età adulta in oltre il 50% dei soggetti.^{7,8}

I fattori predittivi dell'attività persistente della dermatite atopica in età adulta includono la presenza concomitante di asma e/o rinite allergica, così come l'esordio della malattia entro i primi due mesi di vita; non è chiaro se questi elementi prognostici incidano anche sulla gravità della malattia.¹

La dermatite atopica è una patologia complessa e multifattoriale; la patogenesi include una barriera epidermica disfunzionale, anomalie nel microbioma cutaneo e una prevalente disregolazione della risposta immunitaria di tipo 2. Infatti, durante la fase acuta, si verifica un'iper-espressione dei Linfociti T Helper 2 (Th2, Th22) con conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31.⁹

Nella pratica clinica la severità della patologia è valutata attraverso l'indice EASI (Eczema Area Severity Index) che descrive l'estensione e l'intensità delle manifestazioni cutanee, ma non tiene conto della sintomatologia soggettiva, che può essere integrata attraverso l'utilizzo di altre scale come la NRS (Pruritus Numerical Rating Scale) che misura l'intensità quotidiana del prurito e dell'IGA (Investigator's Global Assessment), una scala che valuta complessivamente la gravità della patologia.^{10,11}

La valutazione EASI esita in un punteggio composito che integra la vastità della superficie corporea interessata e l'intensità delle lesioni cutanee, tale punteggio può assumere valori tra 0 (assenza di eczema) e 72 (patologia molto severa); valori superiori a 24 indicano una forma grave di malattia.¹² Negli studi clinici viene misurata la variazione nel tempo di questo indice per stimare l'efficacia clinica delle terapie in esame; infatti, il raggiungimento di EASI75 (ovvero una riduzione del 75% del punteggio iniziale) è utilizzato come endpoint primario negli studi registrativi delle terapie biologiche.²

In Italia, gli anticorpi monoclonali per il trattamento della dermatite atopica grave (punteggio EASI \geq 24) sono rimborsati per pazienti adulti che presentano controindicazioni, inefficacia o scarsa tollerabilità al trattamento con ciclosporina.^{13,14}

Attualmente, le terapie biologiche approvate per questa patologia nel contesto italiano sono dupilumab e tralokinumab, agenti mirati che hanno come target, rispettivamente, il recettore di IL-4/IL-13 e IL-13; grazie alla loro specificità d'azione offrono vantaggi in termini di tollerabilità e sicurezza rispetto agli immunosoppressori sistemici non specifici come la ciclosporina. Se-

condo le più recenti linee guida, entrambi i trattamenti rappresentano opzioni terapeutiche di prima scelta per il trattamento della dermatite atopica severa.^{2,15}

Tralokinumab si distingue rispetto a dupilumab per la possibilità di semplificare lo schema posologico *in label*, consentendo una riduzione del numero di iniezioni, elemento che favorisce una maggiore persistenza al trattamento.¹⁶ Tale aspetto risulta cruciale nella terapia con farmaci biologici, durante la quale spesso si riscontrano sospensione e scarsa aderenza al trattamento, fattori associati alla perdita di efficacia nel tempo che spesso conduce a un incremento della dose o a un cambio di terapia, comportando un conseguente aumento dei costi del trattamento annuale.¹⁷

Nel contesto dell'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse, è fondamentale garantire al paziente terapie non solo efficaci e sicure ma anche sostenibili dal punto di vista economico. Al fine di valutare l'impatto totale dei costi legati a una patologia, è essenziale non limitarsi ai soli costi diretti, che comprendono non solo la spesa per il farmaco, ma anche i costi indiretti. In questa prospettiva, sono stati condotti diversi studi per stimare l'impatto economico della dermatite atopica a livello globale, considerando i costi diretti medi annui per paziente di circa \$4.411 (circa €4.096,97) e i costi indiretti di circa \$9.068 (circa €8.422,22).¹⁸ Tali cifre risultano inferiori rispetto a quelle calcolate per l'Europa, che variano dai €2.242 ai €6.924 per i costi diretti e dai €7.277 ai €14.236 per quelli indiretti.¹⁹

Le stesse stime applicate alla realtà italiana mostrano un costo complessivo annuo pari a €4.284 per paziente imputabili per il 19,3% a spese mediche dirette, circa per il 20% a spese dirette non mediche e per più del 60% a spese dovute alla perdita di produttività.²⁰

Considerando questi aspetti e i benefici derivanti dall'utilizzo di tralokinumab nei pazienti eleggibili al trattamento, è stata condotta un'analisi farmacoeconomica del prodotto. Tale analisi rappresenta una risorsa utile ai clinici durante i processi decisionali di trattamento, e ai payers e decisori sanitari al fine di identificare, misurare e confrontare i costi e i risultati associati alle

terapie in analisi. In particolare, per valutare le conseguenze finanziarie legate all'utilizzo di tralokinumab, è stata sviluppata un'analisi dell'impatto di budget impact adottando la prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR) pugliese, considerando esclusivamente l'impatto della terapia sulla spesa farmaceutica.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di tralokinumab in terapia è stata condotta un'analisi di Budget Impact con l'ausilio di un modello costruito secondo le linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).²¹ La prospettiva adottata è stata quella del SSR della Regione Puglia, considerando un orizzonte temporale di analisi di 3 anni.

L'assessment del contesto della Regione Puglia è stato effettuato attraverso un'indagine condotta sul campo presso ARESS Puglia.

DISEGNO DELLO STUDIO

Il modello di Budget Impact sviluppato ha permesso di confrontare i costi farmaceutici complessivi nella popolazione target in due differenti scenari di mercato: con e senza disponibilità di tralokinumab, stimando per quest'ultimo quote crescenti di impiego nel triennio. Le quote di mercato di dupilumab nei due scenari sono state stimate sulla base dei risultati di un'indagine condotta presso la Regione Puglia. Dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di ciascun farmaco sono state tratte le informazioni relative ai dosaggi disponibili e alla posologia prevista per ogni trattamento. Sulla base di queste informazioni e del costo di acquisto per confezione è stato ricavato il costo annuo per paziente per ciascuna terapia, tenendo in considerazione gli schemi diversificati previsti per il periodo di induzione e mantenimento. Tale costo è stato associato alla rispettiva quota di mercato nei due scenari in analisi, consentendo di ottenere come esito dell'analisi l'impatto economico e i benefici economici ricavabili per il SSN

dall'impiego di tralokinumab nel triennio di studio. Infine, con l'obiettivo di testare la robustezza dei risultati, è stata effettuata un'analisi di sensibilità a una via.

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target dell'analisi è costituita da pazienti adulti affetti da dermatite atopica grave in Puglia candidabili a terapia sistemica con farmaci biologici. Il numero di pazienti eleggibili è stato stimato in base alle informazioni ricavate da un'indagine condotta presso la Regione Puglia, partendo dal numero di pazienti trattati con farmaci biologici per la dermatite atopica nel 2022: circa 900. Assumendo una tendenza di crescita annuale costante è stato ipotizzato che i pazienti di età uguale o maggiore a 18 anni affetti da dermatite atopica grave in trattamento con i farmaci biologici oggetto di analisi siano pari a 1.233 per il primo anno e a 1.689 e 2.314 rispettivamente per i due anni successivi, Tabella 1.

FARMACI IN ANALISI

Il modello ha preso in considerazione gli anticorpi monoclonali approvati e rimborsati in Italia per la dermatite atopica grave in pazienti adulti eleggibili al trattamento, in particolare dupilumab inibitore della traduzione del segnale di IL-4 e IL-13 e tralokinumab inibitore di IL-13.

TABELLA 1

Calcolo dei pazienti eleggibili al trattamento in Regione Puglia

	Anno 0	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Pazienti in trattamento	900	1.233	1.689	2.314

TABELLA 2

Posologia e unità posologiche previste tralokinumab e dupilumab

Farmaco	Posologia	Dose Unità Posologica (mg)	N° iniezioni Anno Induzione	N° iniezioni Anno Mantenimento
TRALOKINUMAB (Posologia Q2W)	Dose iniziale di 600 mg (4 iniezioni da 150 mg), seguita da una dose di 300 mg (2 iniezioni da 150 mg) somministrata a settimane alterne (Q2W)	150	54	52
DUPIPILUMAB	Dose iniziale di 600 mg (2 iniezioni da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg (1 iniezione da 300 mg) somministrata a settimane alterne (Q2W)	300	27	26

Per i due farmaci oggetto di analisi, le informazioni riguardanti dosaggio e posologia sono state ricavate dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Si è tenuto conto della necessità di somministrare dosi iniziali di induzione, seguite da dosi di mantenimento. In Tabella 2 sono riportate le posologie relative a tralokinumab e dupilumab sulla base delle quali, unitamente alle informazioni inerenti ai dosaggi per singola iniezione, è stato calcolato il numero di somministrazioni all'anno, necessario per il calcolo del costo annuo delle terapie.

Per tralokinumab, in RCP, è prevista la possibilità di modificare e prolungare la frequenza di somministrazione del farmaco in base delle valutazioni cliniche ad hoc per ciascun paziente. A partire dalle settimane 16 in seguito a valutazione specialistica, è consentita la modifica della posologia di mantenimento di tralokinumab, permettendo la somministrazione del farmaco ogni 4 settimane (Q4W).

Per determinare la percentuale di pazienti idonei a ricevere tralokinumab ogni 4 settimane durante il periodo di mantenimento, sono stati considerati i risultati del trial clinico ECZTRA 3.²² In particolare, secondo i dati dello studio, i pazienti idonei al regime posologico Q4W sono i soggetti che, dopo un periodo di 16 settimane, presentavano un peso corporeo inferiore ai 100 kg e avevano raggiunto specifici endpoint: EASI 50, IGA 0/1 e NRS<3.

La Tabella 3 presenta i risultati ottenuti nello studio ECZTRA 3, espressi come la percentuale di pazienti idonei al trattamento di mantenimento con tralokinumab

TABELLA 3

Pazienti inclusi nello studio ECZTRA 3 eleggibili alla riduzione di somministrazione Q4W

	Settimana 16	Settimana 32
Pazienti Eleggibili Q4W	26,40%	32,30%

ogni 4 settimane, dopo un periodo di valutazione di 16 e 32 settimane.

Ai fini della simulazione, il modello considera il caso base in cui i pazienti hanno la possibilità di ricevere una prescrizione che preveda il prolungamento dell'intervallo di somministrazione da 2 settimane (Q2W) a 4 settimane (Q4W) solo dopo un periodo di valutazione di 32 settimane, sulla base del trial clinico. Tale approccio è conservativo rispetto al calcolo dell'impatto sul budget del SSR, riducendo il potenziale risparmio stesso rispetto alla decisione di modificare lo schema posologico adottando Q4W già alla settimana 16, come indicato in RCP.

COSTO DEI FARMACI IN ANALISI

Per delineare un quadro dei costi il più accurato possibile rispetto a quelli effettivamente sostenuti dalle strutture sanitarie pubbliche della regione Puglia, l'analisi ha preso in considerazione i bandi di gara relativi all'acquisizione di farmaci biologici impiegati nel trattamento dei pazienti affetti da dermatite atopica grave.²³ Il prezzo definito in tali gare è ricavato dal prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori, di eventuali sconti concordati e di sconti specifici offerti in gara. Il modello ha considerato i soli costi relativi all'acquisto dei farmaci, mentre non sono stati inclusi dati di costo relativi alla somministrazione/dispensazione ed eventuali altri

costi assistenziali, come quelli di gestione di eventi avversi, complicanze e di monitoraggio. In Tabella 4 sono riportate le informazioni relative ai farmaci in analisi. Nello specifico, sono riportate: la descrizione della confezione, il prezzo ex-factory lordo per confezione, il prezzo ex factory lordo per unità posologica, il prezzo ex-factory per unità posologica contenuta nella confezione al netto degli sconti obbligatori di legge (-5%, -5%), il prezzo ex-factory netto per unità posologica definito con gara di acquisto regionale adottato nell'analisi. Tali dati di costo, insieme alle informazioni riguardanti la posologia e il numero di unità annue somministrate, sono stati impiegati nel modello per calcolare i costi dei trattamenti farmacologici per paziente sostenuti durante l'anno di induzione e quello di mantenimento. In particolare, per stimare il costo del primo anno di terapia è stato moltiplicato il prezzo netto da gara per unità posologica di ogni farmaco per la somma delle dosi di induzione e di mantenimento previste durante il primo anno. Il costo del secondo e del terzo anno è stato ottenuto moltiplicando il prezzo netto per unità di ogni farmaco per il numero di dosi di mantenimento previste per gli anni di terapia successivi al primo.

QUOTE DI MERCATO

Le percentuali di quota di mercato relative ai farmaci nei due scenari a confronto sono state stimate utilizzando i dati di mercato disponibili²⁴ e le informazioni ottenute attraverso analisi dei dati anonimizzati provenienti dalle Aziende Sanitarie della Regione Puglia, prevedendo un aumento progressivo dell'utilizzo di tralokinumab nel corso del triennio, con percentuali del 9%, 15% e 20% nel primo, secondo e terzo anno, rispettivamente. In particolare, per l'introduzione di traloki-

TABELLA 4

Dati input di prezzo per i farmaci in analisi

Farmaco	Numero siringhe per confezione	Prezzo Ex-Factory Confezione	Prezzo Ex-Factory unitario	Prezzo Ex-Factory unitario al netto delle riduzioni di legge	Sconto Confidenziale Negoziato	Prezzo unitario netto	Costo singola dose
Dupilumab	2	1.280,00 €	640,00 €	577,60 €	40,80%	341,94 €	341,94 €
Tralokinumab	4	1.280,00 €	320,00 €	288,80 €	50%	144,40 €	288,80 €

TABELLA 5

Quote di mercato di dupilumab nello scenario SENZA e CON tralokinumab

	Scenario 1 senza tralokinumab			Scenario 2 con tralokinumab		
	Tralokinumab	0% (0)	0% (0)	0% (0)	30% (370)	40% (676)
Dupilumab	100% (1.233)	100% (1.689)	100% (2.314)	70% (863)	60% (1.014)	40% (926)

TABELLA 6

Variazione dei dati di input utilizzati nel modello

Input	Valore	Min	Max
Pazienti in periodo di mantenimento Q4W	32%	26%	39%
Prevalenza di trattamento %	100%	80%	120%
Market share Tralokinumab (anno 3)	60%	48%	72%

numab con quote di mercato in crescita, si è ipotizzata un'erosione della quota di mercato di dupilumab. Nella Tabella 5 sono riportate le percentuali di quote di mercato adottate nell'analisi, nei due scenari con o senza tralokinumab.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di verificare la robustezza dei risultati e l'impatto dell'incertezza dei dati utilizzati, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica a una via (One-Way Sensitivity Analysis). L'analisi ha previsto la variazione dei principali dati di input adottati nel modello dove i parametri di input più significativi sono stati variati singolarmente all'interno di un intervallo di incertezza descritto nella Tabella 6. L'effetto di tali variazioni sull'andamento del budget cumulativo a 3 anni è stato esaminato attraverso una rappresentazione grafica a tornado, consentendo di identificare l'ordine di importanza di ciascun parametro. L'intervallo di variabilità considerato in questa analisi corrisponde al $\pm 20\%$ del valore centrale, basandosi sull'assunzione che rappresenti un range ragionevolmente ampio.

RISULTATI

Nella Tabella 7 sono riportati i risultati relativi al costo annuo per paziente per ciascuna terapia, distintamente per il primo anno di induzione, il secondo anno di mantenimento e l'intero primo triennio di trattamento. Il costo annuo per paziente associato al trattamento con

tralokinumab è stato quantificato in € 7.797,60 per l'anno di induzione e € 7.508,80 per ciascuno dei due anni successivi di mantenimento, con un costo complessivo per il primo triennio di terapia pari a € 22.815,20. Tralokinumab si è dimostrato il farmaco con il minor costo annuo per paziente rispetto a dupilumab, confermandosi come opzione terapeutica più vantaggiosa in ogni anno di terapia considerato.

Applicando il costo annuo di ciascuna terapia durante le fasi di induzione e mantenimento alle rispettive quote di mercato nei due scenari, sono stati calcolati i costi totali per il triennio dell'analisi, come riportato nella Tabella 7.

TABELLA 7

Calcolo dei costi annuali per terapia per singolo paziente

Farmaco	Costo anno induzione	Costo anno mantenimento	Costo primi 3 anni di terapia
Dupilumab	€ 9.232,36	€ 8.890,42	€ 27.013,20
Tralokinumab	€ 7.797,60	€ 7.508,80	€ 22.815,20

I risultati dell'analisi evidenziano il vantaggio economico derivante dall'impiego del tralokinumab, con risparmi stimati di € 530.717, € 949.787 e € 1.956.301 al primo, secondo e terzo anno, rispettivamente. L'adozione di tralokinumab si traduce quindi in una significativa riduzione della spesa complessiva, permettendo un risparmio cumulativo di € 3.436.805. nell'arco dei 3 anni considerati, come illustrato nella Tabella 8.

TABELLA 8

Risultati dell'analisi di Budget Impact: costo totale annuo e cumulativo negli scenari SENZA e CON tralokinumab

Farmaci	Scenario 1 senza tralokinumab				Scenario 2 con tralokinumab			
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulativo
Tralokinumab	- €	- €	- €	- €	2.884.332 €	5.161.886 €	10.632.069 €	18.678.288 €
Dupilumab	11.075.753 €	15.173.781 €	20.788.080 €	47.037.614 €	7.660.703 €	9.062.108 €	8.199.711 €	24.922.521 €
Spesa totale	11.075.753 €	15.173.781 €	20.788.080 €	47.037.614 €	10.545.035 €	14.223.994 €	18.831.779 €	43.600.809 €
Spesa differenziale					- 530.717 €	- 949.787 €	- 1.956.301 €	- 3.436.805 €

TABELLA 9

Stima del risparmio del SSR pugliese con variazione di una porzione di pazienti in periodo di mantenimento da Q2W a Q4W

DELTA COSTI	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Costo cumulativo
Tralokinumab	2.711.806 €	4.570.698 €	9.480.206 €	16.762.711 €
Dupilumab	- 3.415.049 €	- 6.111.674 €	- 12.588.369 €	- 22.115.092 €
TOTALE	- 703.243 €	- 1.540.976 €	- 3.108.163 €	- 5.352.382 €

I risultati dell'analisi mostrano come l'inserimento di tralokinumab con quote di mercato crescenti rispetto a dupilumab per la dermatite atopica severa nel paziente adulto comporti un risparmio per il Sistema Sanitario Regionale pugliese, Figura 1.

Mantenendo invariati tutti gli altri parametri del modello, la transizione di una percentuale di pazienti alla posologia Q4W dopo 32 settimane di trattamento consente di conseguire un risparmio per il SSR pugliese di circa 703 mila € nel primo anno, 1,5 milioni di € nel secondo anno e circa 3,1 milioni di € nel terzo anno. Complessivamente, si stima un risparmio di circa 5,4 milioni di € nell'arco dei 3 anni presi in considerazione Tabella 9, Figura 2.

L'analisi di sensibilità condotta ha dimostrato la robustezza dei risultati dello studio. In tutti gli scenari univariati esaminati, è stato confermato il risparmio ottenuto dall'adozione del tralokinumab in terapia rispetto allo scenario in cui il farmaco non è utilizzato.

I risultati illustrati nel diagramma a tornado (Figura 3) evidenziano che i parametri impatta maggiormente sui risultati sono il numero di pazienti in trattamento e le quote di mercato. Ciò dimostra che incrementando la percentuale di pazienti in terapia con tralokinumab, è possibile conseguire risparmi più consistenti per il SSR.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'analisi di budget impact condotta ha lo scopo di stimare l'impatto economico derivante dall'impiego di tralokinumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da dermatite atopica severa, considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Regionale pugliese e un orizzonte temporale di 3 anni. I risultati della valutazione economica hanno messo in luce i benefici derivanti dall'introduzione di tralokinumab come opzione terapeutica per il trattamento della dermatite atopica severa.

L'impatto della dermatite atopica sulla quotidianità dei pazienti varia significativamente in base alla gravità della malattia, risultando particolarmente debilitante per coloro che ne soffrono in forma moderata o grave. La carenza di terapie sicure ed efficaci rappresenta un notevole bisogno terapeutico insoddisfatto. Sintomi quali prurito e dolore cutaneo mostrano una correlazione inversa con la qualità della vita e influenzano diversi aspetti, tra cui la qualità del sonno, la salute generale, il rendimento lavorativo e la salute mentale.

Di conseguenza, è di fondamentale importanza selezionare un trattamento appropriato al fine di ottenere il controllo del prurito intenso e delle eruzioni cutanee, fattori che possono interferire con il sonno, contribuire alla depressione e all'ansia, compromettendo così la qualità della vita complessiva.²⁵

In conformità alle linee guida nazionali e internazionali, i pazienti affetti da dermatite atopica severa, che non rispondono in maniera sufficiente alle terapie sistemiche convenzionali come la ciclosporina, possono essere candidabili alla somministrazione di terapie biologiche come dupilumab e tralokinumab.^{2,15} L'efficacia di tali farmaci è stata dimostrata da numerosi studi e revisioni sistematiche, e tenuto conto anche del profilo di sicurezza, sono considerate entrambe valide opzioni terapeutiche per i soggetti con indicazione al trattamento.^{11,26}

Dal momento che le alternative biologiche presenti sul mercato condividono l'indicazione terapeutica e presentano un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile, risulta utile valutare l'impatto economico dell'introduzione sul mercato di tralokinumab e i possibili vantaggi ad esso correlati. In questa ottica, la selezione

del trattamento, nell'ambito delle indicazioni approvate e rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), potrebbe essere influenzata non solo da criteri clinici ma anche dai benefici economici associati ai diversi trattamenti disponibili.

I risultati ottenuti dall'analisi, infatti, possono fornire informazioni utili per guidare le decisioni di clinici, farmacisti e decisori coinvolti nella valutazione dei diversi costi delle terapie disponibili per la stessa indicazione. Tali risultati, unitamente alle evidenze presenti in letteratura, alle linee guida e agli indicatori di adeguatezza prescrittiva, possono facilitare la formulazione di decisioni informate e mirate per garantire la qualità delle cure.

Sulla base della revisione della letteratura effettuata, la nostra analisi di Budget Impact rappresenta la prima condotta per il tralokinumab nel trattamento della der-

FIGURA 1

Risparmio per il Sistema Sanitario Regionale pugliese nel triennio in analisi

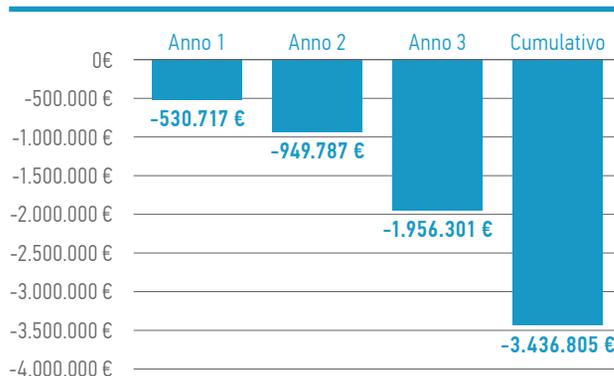


FIGURA 2

Risparmio per il Sistema Sanitario Regionale pugliese nel triennio in analisi considerando porzione di pazienti in periodo di mantenimento da Q2W a Q4W

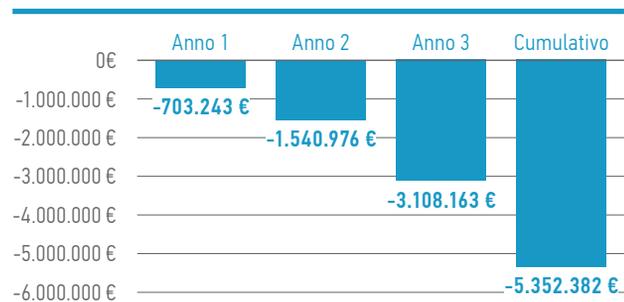
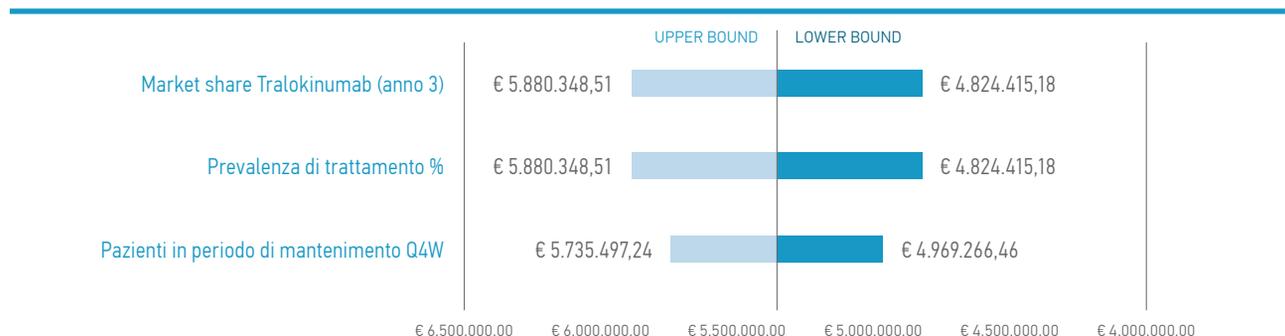


FIGURA 3

Analisi di sensibilità: impatto della variazione dei principali parametri di input sul budget impact cumulativo a 3 anni



matite atopica severa in un contesto regionale italiano. In ambito internazionale, sono disponibili due *Conference Abstract* che analizzano l'impatto economico del farmaco in USA e UK^{27,28}.

Entrambi i lavori mettono in luce il vantaggio economico dell'impiego clinico di tralokinumab per il trattamento della dermatite atopica negli adulti, risultati in linea con quelli ottenuti dalla nostra analisi.

L'attuale panorama terapeutico della dermatite atopica comprende, oltre ai due farmaci biologici considerati nel presente modello, anche i nuovi farmaci inibitori della JAK chinasi (JAKi) come abrocitinib, upadacitinib e baricitinib. Tuttavia, questa categoria di farmaci non è stata inclusa nell'analisi a causa dei problemi di sicurezza evidenziati dal comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) e dall'AIFA che ne indicano l'utilizzo solo in seguito ai farmaci biologici.

Lo studio, analogamente a quelli condotti nel Regno Unito e negli Stati Uniti, non ha considerato i costi associati agli eventi avversi, limitandosi all'analisi dei costi di acquisto dei farmaci. Un ulteriore limite, comune sia al nostro studio che alle analisi inglese e americana, riguarda l'omissione dei dati di efficacia relativi ai trattamenti e l'assenza di valutazioni sul grado di risposta alla terapia e sull'aderenza, considerate costanti tra i trattamenti e nel corso del tempo. In ciascuno studio, è stato, invece, calcolato l'effetto positivo sulla riduzione dei costi derivante dalla modifica della posologia alle settimane 16 o 32, estendendo l'intervallo temporale di somministrazione da due a quattro settimane.

Visto l'elevato costo delle terapie biologiche e la natura cronica della patologia, è cruciale considerare gli aspetti a lungo termine della somministrazione di tali terapie. In questo contesto, è auspicabile adottare scelte terapeutiche capaci di garantire un'efficacia duratura nel tempo, minimizzando contemporaneamente gli effetti collaterali e i problemi legati alla frequenza e alla modalità di somministrazione.

Di conseguenza, risulta rilevante raccogliere dati a lungo termine sul mantenimento delle risposte cliniche e

sulla sicurezza per le opzioni di trattamento. La combinazione di efficacia persistente, profilo di sicurezza favorevole, frequenza di somministrazione ridotta e un costo d'acquisto inferiore rispetto ad altri prodotti biologici disponibili, rende tralokinumab una scelta terapeutica valida per i pazienti adulti affetti da dermatite atopica severa.

Le tue considerazioni su tralokinumab trovano sostegno nelle valutazioni positive espresse dal NICE UK (National Institute for Health and Care Excellence) e dall'HAS francese (Haute Autorité de Santé). In particolare, nel documento Technology Appraisal Guidance 2022,²⁹ il NICE ha valutato il farmaco come costo-efficace, confrontandolo con gli altri farmaci biologici disponibili per la stessa indicazione.

In linea con le evidenze internazionali attualmente disponibili in letteratura, la nostra analisi ha dimostrato che dal punto di vista farmacoeconomico, l'utilizzo di tralokinumab nel trattamento della dermatite atopica severa risulta vantaggioso in termini di costi, comportando risparmi per il SSR pugliese.

L'analisi di Budget Impact ha messo in luce come questo anticorpo monoclonale, grazie al prezzo di acquisto vantaggioso e al possibile schema terapeutico ridotto, rappresenti la terapia biologica con il minor costo per paziente tra i trattamenti al momento disponibili in Italia.

Un aumento delle prescrizioni di tralokinumab nella pratica clinica potrebbe quindi avere un impatto positivo sull'ottimizzazione delle risorse del SSR pugliese. Questa scelta non solo garantirebbe un comprovato profilo di efficacia e sicurezza, ma costituirebbe anche un'opzione terapeutica vantaggiosa dal punto di vista economico.

Visti i risultati emersi dalla ricerca e le considerazioni derivate, risulta auspicabile estendere il modello, adottando la prospettiva del SSN, al fine di favorire l'ottimizzazione dei consumi delle risorse a livello nazionale.

BIBLIOGRAFIA

- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis [published correction appears in *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758]. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-747
- Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSE-DA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):44-52.
- Cantarutti A, Donà D, Visentin F, et al. Epidemiology of Frequently Occurring Skin Diseases in Italian Children from 2006 to 2012: A Retrospective, Population-Based Study. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(5):668-678.
- Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. Published 2020 Jun 9.
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-1293.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109-1122.
- Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:630-8.
- Goh MS, Yun JS, Su JC. Management of atopic dermatitis: a narrative review. *Med J Aust*. 2022;216(11):587-593.
- Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012;67(1):99-106.
- Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417-428.e2.
- Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-192.
- Registro di Monitoraggio AIFA dupilumab
- Scheda cartacea di prescrizione tralokinumab GU Serie generale n. 181 del 4-08-2022
- Damiani G, Calzavara-Pinton P, Stingeni L, et al. Italian guidelines for therapy of atopic dermatitis-Adapted from consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) [published correction appears in *Dermatol Ther*. 2021 Sep;34(5):e15091]. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):e13121.
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Adtralza®
- Spekhorst LS, Bakker D, Drylewicz J, et al. Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. *Allergy*. 2022;77(11):3398-3407.
- Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(12):2653-2668.
- Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):117-130.
- Sciattella P, Pellacani G, Pigatto PD, et al. The burden of atopic dermatitis in adults in Italy. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(1):19-23.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. Mar-Apr 2013;16(2):231-50.

22. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):450-463.
23. Prezzi aggiudicati attraverso bando di gara -Regione Puglia <http://www.empulia.it/bandi/SitePages/InnovaPuglia.aspx?expired=1&type=>, ultimo accesso dicembre 2023
24. IQVIA, dicembre 2022
25. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):91-101
26. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348.
27. Chalmers K., Sawyer L., Sohr A., et al., C., EE354 Budget Impact Analysis of Tralokinumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in the UK, *Value in Health* 2022 25:12 (S124) Supplement
28. Kim Y., Gopal K., Vazquez M., et al., Budget impact of tralokinumab for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a US payer perspective, *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2022 28:10 (S95-S96) A-Supplement
29. NICE, Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis - Technology appraisal guidance, 3 August 2022



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it