

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2016; 17(2): 67-80
<http://dx.doi.org/10.7175/fe.v17i2.1251>



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di costo-efficacia di dimetil-fumarato a rilascio ritardato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in Italia

Cost-effectiveness analysis of delayed-release dimethyl-fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy

Gianluca Furneri¹, Laura Santoni², Chiara Marchesi², Sergio Iannazzo³, Paolo Angelo Cortesi³, Patrizio Piacentini¹, Achille Patrizio Caputi⁴, Lorenzo Giovanni Mantovani³

¹ Fondazione Charta, Milano, Italia

² Biogen Italia, Milano, Italia

³ CESP – Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università di Milano Bicocca, Monza, Italia

⁴ Dipartimento di Scienze biomediche, odontoiatriche e delle immagini morfologiche e funzionali, Università di Messina, Messina, Italia

ABSTRACT

INTRODUCTION: Disease Modifying Therapies (DMTs) have significantly improved clinical conditions of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) patients. However, several unmet needs are still relevant in RRMS. Recently, a new therapy, delayed-release dimethyl-fumarate (DMF; also known as gastro-resistant DMF), has been approved and reimbursed by the Italian Drug Agency (AIFA) for the treatment of RRMS.

OBJECTIVE: To compare the cost-effectiveness of DMF vs. pharmacological alternatives indicated for the first-line treatment of RRMS in Italy.

METHODS: The analysis was conducted from the perspective of the Italian National Healthcare Service (NHS) and outcomes and costs were evaluated over a 50-year time horizon (equivalent to a lifetime horizon). Both outcomes and costs were discounted at 3.5%. The Markov model estimates the clinical and economic consequences of treating RRMS patients with the following therapeutic options: DMF, interferon (IFN) beta-1a intramuscular (IM); IFN beta-1a subcutaneous (SC) at two different doses, 22 mcg and 44 mcg; IFN beta-1b SC; glatiramer acetate (GA) SC 20 mg; oral teriflunomide. Clinical efficacy data used in this analysis came from an elaboration of the mixed treatment comparison (MTC) already published. According to the Italian NHS perspective, only the following direct costs were considered: pharmacological treatment acquisition, treatment monitoring, relapse management, direct costs associated with disability, adverse event management. Administration costs were assumed equal to €0, because every treatment included in the economic analysis can be self-administered. One-way and probabilistic sensitivity analyses were developed and cost effectiveness acceptability curves generated.

RESULTS: In the base-case analysis, DMF was more efficacious than alternatives, in terms of both survival (19.496 vs. 19.297-19.461 discounted LYs, respectively), and QALYs (6.548 vs. 5.172- 6.212 discounted QALYs, respectively). Per-patient lifetime costs with DMF amounted to € 276,500, similarly to the other options. DMF was the drug with the largest effect of disability cost reduction. DMF was dominant vs. IFN beta-1a 44 mcg and cost-effective vs. all other IFNs, GA and teriflunomide, with incremental cost-effectiveness ratio (ICERs) between € 11,272 and € 23,409. All ICER values were lower than the € 50,000 per QALY threshold. One-way sensitivity analysis showed that, for all tested scenarios, ICER of DMF vs. therapeutic alternatives remained favourable (≤ 50.000 €/QALY gained) and the results of probabilistic sensitivity analysis showed that the probability for DMF of being favourable (≤ 50.000 €/QALY gained) was between around 70% and 93%, thus ensuring robustness of the results. **CONCLUSIONS:** The results of this economic analysis show that, at the current price and the described assumptions, DMF represents a cost-effective option vs. other available first-line treatments indicated in RRMS in the perspective of the Italian NHS.

Keywords

Disease Modifying Therapies; Multiple Sclerosis; Cost-effectiveness

INTRODUZIONE E OBIETTIVI DELL'ANALISI

Negli ultimi decenni, il trattamento con terapie *disease-modifying* (DMT) ha permesso di modificare la storia naturale della sclerosi

multipla recidivante-remittente (SMRR). Le terapie iniettive di prima linea (interferoni – IFN beta-1a, IFN beta-1b e glatiramer acetato – GA), si sono dimostrate variamente efficaci nel determinare un miglioramento

Corresponding author

Gianluca Furneri
gianluca.furneri@ebmaconsulting.com

Disclosure

This analysis was financially supported by Biogen Italia.

dei parametri clinici (riduzione del rischio di ricaduta e di progressione della disabilità) e neuroradiologici dell'attività di malattia [1-4]. Nonostante ciò vi è una proporzione di pazienti che non risponde adeguatamente al trattamento continuando ad avere una malattia clinicamente attiva che progredisce gradualmente nella fase secondariamente progressiva [5]. Inoltre, l'impiego di terapie iniettive di prima linea è associato a problemi di tollerabilità, quali l'insorgenza di sintomi simil-influenzali ed il verificarsi di reazioni cutanee post-iniezione, che possono impattare negativamente sulla qualità di vita, con conseguente riduzione dell'aderenza al trattamento, fino a causarne l'interruzione [6]. Natalizumab e fingolimod, hanno dimostrato un livello di efficacia generalmente superiore rispetto a IFN e GA [7,8]. Tuttavia queste terapie sono indicate per un gruppo più limitato di pazienti e sono entrambe terapie di seconda linea [9,10]. Lo sviluppo di nuove terapie orali di prima linea è stato, pertanto, importante per cercare di rispondere ai bisogni di efficacia, tollerabilità e sicurezza ancora insoddisfatti e fornire opzioni terapeutiche con differente meccanismo d'azione rispetto alle terapie iniettive.

Recentemente, dimetil-fumarato a rilascio ritardato (anche noto come dimetil-fumarato gastroresistente – Tecfidera®) e teriflunomide (Aubagio®) hanno ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea, e successivamente la rimborsabilità dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con indicazione al trattamento dei pazienti adulti affetti da SMRR [11-14]. Se da un lato la disponibilità di nuove terapie costituisce un'opportunità per i pazienti e per i neurologi che hanno più opzioni per definire un percorso di cura quanto più adatto al profilo clinico del paziente, d'altra parte la scelta di iniziare un trattamento con un farmaco dovrebbe essere valutata anche quantificando il beneficio ottenuto per unità (euro) di investimento. In ultima analisi, anche la terapia più efficace dal punto di vista clinico potrebbe non costituire una scelta efficiente dal punto di vista economico.

Le analisi di costo-efficacia e di costo-utilità possono fornire ai responsabili del budget e ai medici prescrittori indicazioni utili per prendere decisioni consapevoli e informate riguardo l'implementazione delle tecnologie sanitarie. Tali valutazioni non possono intendersi come rigidi strumenti per definire delle regole di scelta terapeutica, ma piuttosto come un valido supporto/integrazione durante il processo per la rimborsabilità e la definizione di raccomandazioni d'uso di trattamento dei pazienti.

La tecnologia oggetto della presente analisi è dimetil-fumarato a rilascio ritardato, un nuovo farmaco orale valutato in due studi clinici registrativi, DEFINE e CONFIRM, che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nei pazienti affetti da SMRR [15,16].

L'obiettivo dell'analisi è quello di confrontare il profilo di costo-efficacia di dimetil-fumarato a rilascio ritardato (d'ora in avanti dimetil-fumarato) rispetto a quello delle alternative utilizzate per il trattamento di prima linea della SMRR in Italia. Nella valutazione i costi sono misurati in unità monetarie e gli effetti clinici in sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita. La prospettiva adottata è quella del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN).

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio e parametri dell'analisi

La presente analisi di costo-efficacia è stata condotta adattando al contesto italiano un modello di Markov già precedentemente utilizzato per valutazioni di costo-efficacia in SMRR [17-20]. Il modello valuta l'evoluzione clinica della malattia e i costi associati al trattamento della SMRR con le diverse opzioni terapeutiche di prima linea disponibili in Italia. L'evoluzione naturale della SMRR è regolata da tre eventi clinici principali su cui si basa il modello: la progressione della disabilità, l'incidenza delle ricadute e il rischio di morte. Il trattamento farmacologico consente di ottenere una riduzione del rischio di progressione della disabilità e dell'incidenza di ricadute rispetto all'assenza di trattamento, con conseguente effetto sullo stato di salute del paziente, sulla sua qualità di vita, e sui costi di gestione della malattia.

Nel modello, i pazienti possono progredire attraverso una serie di stati di disabilità, che sono basati sul punteggio EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) [21]. All'inizio dell'osservazione (basale), i pazienti sono affetti da SMRR e hanno un grado di disabilità (livello EDSS) compreso fra 0 e 7. Nel tempo, i pazienti possono progredire/regredire verso stati di EDSS a maggiore o minore disabilità, possono mantenere lo stesso livello di disabilità iniziale, oppure possono progredire a una forma di sclerosi multipla secondariamente progressiva (SMSP). Questa forma è caratterizzata da continua progressione della disabilità, accompagnata o meno da nuove ricadute. La probabilità di progressione della disabilità e di ricaduta sono costanti nel tempo e dipendono dalla

forma della malattia (SMRR o SMSP) e dal punteggio EDSS. I tassi di mortalità applicati nel modello dipendono da età, sesso e punteggio EDSS. Tutte le opzioni di trattamento incluse nel modello hanno l'effetto di ritardare la progressione della disabilità e di ridurre la frequenza delle ricadute nei pazienti affetti da SMRR. È stato assunto che i trattamenti non abbiano effetto né sulla transizione dalla forma SMRR alla forma SMSP né, una volta negli stati della forma SMSP, sulla progressione ai livelli maggiori di EDSS. Non è stato simulato alcun effetto diretto dei trattamenti sulla mortalità. È stato assunto che il trattamento con i farmaci in studio sia interrotto quando i pazienti raggiungono un livello di EDSS superiore o uguale a 7 o quando passano agli stati della forma SMSP.

Complessivamente, il modello si compone di 21 stati: 10 stati corrispondenti ad altrettanti livelli EDSS nella forma SMRR, 10 stati relativi alla forma SMSP e 1 stato corrispondente alla morte. Il modello di Markov è basato su cicli della durata di un anno. La Figura 1 illustra lo schema del modello utilizzato.

Ad ogni ciclo annuale i pazienti possono: rimanere nello stesso livello EDSS, progredire/regredire al livello EDSS successivo/precedente rimanendo nella forma SMRR, progredire al livello successivo di EDSS passando alla forma SMSP oppure morire. Una volta passati agli stati della forma SMSP i pazienti non possono più ritornare alla forma SMRR o ai livelli di EDSS inferiori nella forma SMSP.

Il modello, tenendo in considerazione la mortalità, la progressione della patologia attraverso i livelli EDSS, la frequenza di ricadute e il passaggio alla forma di SMSP, permette la stima della sopravvivenza complessiva (*Life-Years – LY*), della sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita (*Quality-Adjusted Life-Years – QALY*) e dei costi complessivi. Nell'analisi, dimetil-fumarato è stato valutato rispetto alle altre terapie farmacologiche utilizzate per il trattamento di prima linea della SMRR:

- interferone beta-1a, a somministrazione intramuscolare (Avonex®);
- interferone beta-1a, a somministrazione sottocutanea (Rebif® 22 mcg; Rebif® 44 mcg);
- interferone beta-1b, a somministrazione sottocutanea (Betaferon®, Extavia®);

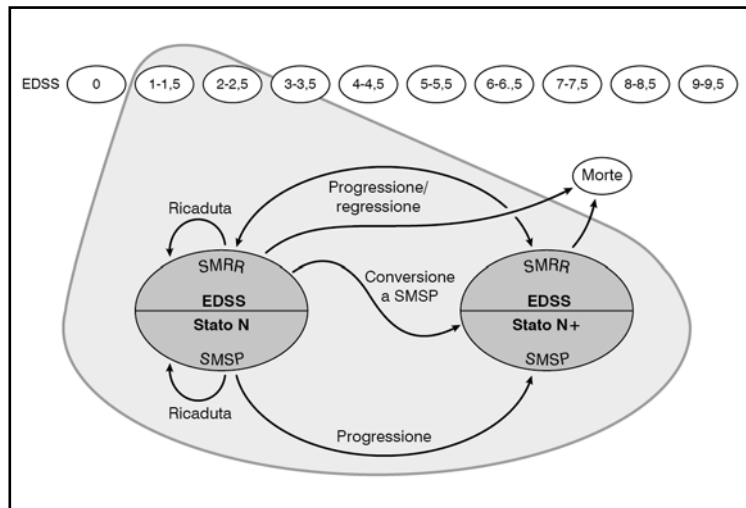


Figura 1. Schema del modello di Markov utilizzato per l'analisi. Elaborato da [17]

- glatiramer acetato a somministrazione sottocutanea (Copaxone® 20 mg);
- teriflunomide a somministrazione orale (Aubagio®).

In linea con l'approccio frequentemente utilizzato nelle analisi economiche, è stato scelto di adottare la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e di stimare il profilo di costo-efficacia delle diverse tecnologie su un orizzonte temporale di 50 anni, assimilabile a un orizzonte temporale lifetime, considerando che l'analisi è riferita a una popolazione di soggetti in età adulta all'inizio della simulazione.

Sulla base delle raccomandazioni del NICE [22], è stato applicato un tasso di sconto del 3,5% sia ai costi che ai risultati clinici del modello successivi al primo anno di simulazione.

Fonti dei dati

Caratteristiche demografiche dei pazienti

La popolazione in studio è rappresentata da una popolazione italiana adulta affetta da SMRR. Le caratteristiche iniziali della popolazione (età media, distribuzione per sesso, distribuzione per grado di disabilità) derivano dagli studi registrativi di dimetil-fumarato [15,16]. L'età media iniziale della coorte è pari a 37,8 anni, e la percentuale di pazienti di sesso maschile è del 28,6%. Il punteggio EDSS medio è di 2,72. La distribuzione dei pazienti nei diversi livelli EDSS all'inizio dell'analisi è riportata in Tabella I.

Livello EDSS	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Proporzione di pazienti (%)	5,73	8,98	33,85	22,40	20,18	8,59	0,13	0,13	0,00	0,00

Tabella I. Distribuzione dei pazienti nei livelli EDSS all'inizio dell'analisi. Elaborata da [15,16]

Storia naturale della malattia

Come già evidenziato nel disegno dello studio, il modello è costruito in modo da stimare l'effetto di una terapia farmacologica nel rallentare l'evoluzione naturale della malattia. Il decorso della forma SMRR è contrassegnato da ricadute chiaramente definite, durante le quali si osserva un aumento della disabilità. Dopo la risoluzione della ricaduta si può avere remissione completa o remissione con disabilità residua e pertanto progressione di disabilità. Nel corso degli anni, la malattia può trasformarsi in una forma diversa rispetto alla SMRR, la forma SMSP, caratterizzata da una riduzione degli episodi acuti ma da un'irreversibile progressione di disabilità. Per questi motivi, pur con le approssimazioni derivanti dalla schematizzazione di un quadro clinico assai complesso, l'evoluzione della malattia può essere valutata, nel modello di Markov, utilizzando tre matrici di transizione, che forniscono: la probabilità di progressione di disabilità nella forma SMRR, la probabilità di conversione da una forma SMRR alla forma SMSP e la probabilità di progressione di disabilità nella forma SMSP.

Le probabilità usate per descrivere la storia naturale della malattia sono state desunte dal database London Ontario, uno dei registri osservazionali più completi e duraturi su pazienti affetti da sclerosi multipla, che ha raccolto informazioni longitudinalmente tra il 1972 e il 2000 [23-25].

Per quanto riguarda le ricadute, i tassi per paziente/anno in assenza di trattamento, sono stati ricavati dagli studi registrativi di dimetil-fumarato [15,16], che documentano la frequenza annuale di accadimento, nei 12 mesi precedenti all'ingresso negli studi clinici, per i pazienti con EDSS ≤ 5 . Per gli stadi successivi l'andamento relativo alle ricadute per i livelli di EDSS > 5 è stato ricavato dallo studio condotto da Patzold et al. [26]. Da un'elaborazione di una survey condotta

in UK [27] sono stati ricavati i dati di incidenza delle ricadute per i pazienti affetti da SMSP.

Nei pazienti affetti da SM i tassi di mortalità sono significativamente più elevati, rispetto alla media della popolazione generale [28,29]. La stima dei pazienti che muoiono nell'orizzonte temporale considerato nell'analisi, è stata calcolata a partire dai tassi di mortalità della popolazione generale italiana stratificati per età e sesso riportati nel database dei dati statistici ufficiali dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) [30]. Questi tassi sono stati aggiustati utilizzando i fattori correttivi di aumento del rischio di morte nella popolazione affetta da SM derivanti dallo studio di Pokorski et al. [28] e che sono progressivamente crescenti all'aumentare del punteggio EDSS.

Efficacia dei trattamenti

Come anticipato nella sezione di disegno dell'analisi, il trattamento farmacologico è in grado di modificare l'evoluzione naturale della patologia rallentando la progressione verso i livelli più alti di EDSS nella forma SMRR e diminuendo l'incidenza delle ricadute.

Entrambi i dati di efficacia clinica sono stati derivati da una elaborazione dell'analisi statistica di comparazione indiretta (*Mixed Treatment Comparison* – MTC) condotta da Hutchinson et al. [31]. La MTC ha consentito di calcolare i valori di *hazard ratio* (HR) di progressione della disabilità e di *risk ratio* (RR) di incidenza delle ricadute, per tutti i farmaci attivi inclusi nell'analisi, rispetto a un comparatore comune (placebo). Rispetto ai dati della MTC condotta da Hutchinson et al., questa elaborazione ha permesso di disaggregare le informazioni di efficacia degli interferoni. La Tabella II mostra i risultati dell'effetto dei trattamenti sui due outcome in studio.

Trattamento	Progressione della disabilità HR vs placebo (IC95%)	Incidenza di ricaduta RR vs placebo (IC95%)
IFN beta-1a 22 mcg, tre volte a settimana, SC	0,7300 (0,6156-0,8657)	0,7165 (0,6232-0,8238)
IFN beta-1a 44 mcg, tre volte a settimana, SC	0,6433 (0,5342-0,7747)	0,6648 (0,5983-0,7386)
IFN beta-1b 250 mcg, a giorni alterni, SC	0,8779 (0,6198-1,2433)	0,6682 (0,5956-0,7497)
Glatiramer acetato 20 mg, una volta al giorno, SC	0,8448 (0,6887-1,0362)	0,6411 (0,5815-0,7068)
IFN beta-1a 30 mcg, una volta a settimana, IM	0,6867 (0,5749-0,8202) ¹	0,7867 (0,6986-0,8858)
Teriflunomide 14 mg, una volta al giorno, OS	0,7106 (0,5736-0,8803)	0,7113 (0,6224-0,8129)
Dimetil-fumarato 240 mg, due volte al giorno, OS	0,6051 (0,4713-0,7767)	0,5269 (0,4507-0,6159)
Placebo	Riferimento	Riferimento

Tabella II. Effetto dei trattamenti vs placebo. Elaborato da [31]

¹ Dato non disponibile da MTC; calcolato come media aritmetica dei dati di IFN beta-1a 22 mcg e 44 mcg

I risultati della MTC hanno mostrato un minore tasso annualizzato di ricaduta per dimetil-fumarato (statisticamente significativo vs placebo e tutte le alternative valutate) e un trend a favore di dimetil-fumarato per la progressione di disabilità sostenuta a 3 mesi, dopo 24 mesi di follow-up, rispetto alle alternative di prima linea incluse nell'analisi di costo efficacia.

È stato assunto che i trattamenti non abbiano effetto né sulla progressione dalla forma SMRR alla forma SMSP né, una volta negli stati della forma SMSP, sulla progressione ai livelli maggiori di EDSS.

Inoltre, è stato valutato l'impatto degli eventi avversi correlato al trattamento farmacologico. Per tutti i farmaci in studio sono stati considerati soltanto gli eventi avversi (seri e non seri) che si sono verificati negli studi registrati di dimetil-fumarato. Nell'analisi sono stati inclusi tutti gli eventi avversi comuni di dimetil-fumarato (incidenza $\geq 5\%$). Inoltre, tutti gli eventi avversi occorsi con una differenza di incidenza $\geq 3\%$ tra dimetil-fumarato e placebo sono stati inclusi nell'analisi, indipendentemente dall'incidenza dell'evento nel gruppo dimetil-fumarato. L'incidenza annuale degli eventi avversi relativi a ciascun trattamento è stata calcolata a partire da una revisione sistematica della letteratura [32], utilizzando una media pesata tra gli studi. Per ciascun evento avverso incluso, il numero degli eventi critici (così come riportato dalla revisione) è stato usato per calcolare la proporzione degli eventi seri per ciascun trattamento.

Nella presente analisi economica non sono state adottate ipotesi di riduzione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici nel tempo, né di riduzione di aderenza al trattamento nel tempo.

Qualità di vita

Le utilità dei pazienti affetti da SMRR, per livello EDSS, sono state ricavate dai dati dei trial registrativi di dimetil-fumarato, organizzando le osservazioni per ciascuno stato EDSS e calcolando il punteggio medio (EuroQoL) EQ-5D per ciascuno stato [15,16]. I dati sono mostrati in Tabella III.

Le disutilità associate agli stati di malattia SMSP, così come le disutilità associate alle ricadute, sono state ricavate correggendo i valori di utilità relativi alla SMRR degli studi registrati di dimetil-fumarato, per fattori di peggioramento (disutilità), ricavati dalla survey condotta in UK [27]. I fattori di disutilità associati a SMSP e all'occorrenza di ricaduta (applicati su base annua in entrambi i casi) ammontano a -0,0437 e -0,0092, rispettivamente.

Nel modello sono state incorporate le disutilità associate agli eventi avversi correlati ai trattamenti inclusi nell'analisi: queste disutilità dipendono, essenzialmente, dalla tipologia di evento avverso e dal grado di severità (serio/non serio) e hanno un effetto temporaneo sul livello di utilità del paziente (da un minimo di un giorno per anno sino a un massimo di sei mesi per anno, per alcuni eventi come la fatica e i sintomi simil-influenzali). Non essendo disponibili dati completi in letteratura, questi valori sono stati integrati e validati da parte di esperti clinici.

Dati economici

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN Italiano, considerando i costi di malattia legati alla disabilità, acquisizione del trattamento farmacologico, somministrazione del trattamento farmacologico, monitoraggio e follow-up del paziente, ricaduta ed eventi avversi.

Insorgenza di ricaduta	Tipo malattia	Livello EDSS										
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
No	SMRR	0,8752	0,8342	0,7802	0,6946	0,6253	0,5442	0,4555	0,3437	0,0023	-0,1701	
	SMSP	0,8315	0,7905	0,7365	0,6509	0,5816	0,5005	0,4118	0,3000	-0,0413	-0,2138	
Si	SMRR	0,8660	0,8250	0,7710	0,6855	0,6161	0,5350	0,4463	0,3346	-0,0068	-0,1793	
	SMSP	0,8223	0,7814	0,7274	0,6418	0,5725	0,4913	0,4027	0,2909	-0,0505	-0,2229	

Tabella III. Utilità per tipo di malattia, insorgenza di ricadute e livello EDSS. Elaborata da [15,16,27]

Tipo di malattia	Costo per livello EDSS (€)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
SMRR	201	201	201	636	636	636	636	5.708	5.708	5.708	
SMSP	5.331	5.331	5.331	18.894	18.894	18.894	18.894	9.589	9.589	9.589	

Tabella IV. Costi diretti sanitari (pz/anno) per forma di SM e livello EDSS. Dati di costo rivalutati a dicembre 2014 [34]. Elaborata da [33]

Trattamento e posologia	Confezione	Prezzo ex-factory (€) ¹	Fonte
IFN beta-1a, 22 mcg tre volte a settimana, SC	12 fiale, 6 mln unità	764,36	Supplemento 154 G.U. n. 196, 2009 [35]; G.U. n. 274, 2011 [36]
IFN beta-1a, 44 mcg tre volte a settimana, SC	12 fiale, 12 mln unità	1.027,75	Supplemento G.U. n. 154, 2009 [35]; G.U. n. 274, 2011 [36]
IFN beta-1b ² , 250 mcg a giorni alterni, SC	15 fiale, 250 mcg	856,01	G.U. n. 127, 2000 [37] Supplemento G.U. n. 279, 2007 [38]
IFN beta-1b ³ , 250 mcg a giorni alterni, SC	15 fiale, 250 mcg	856,02	G.U. n. 66, 2009 [39]
Glatiramer acetato, 20 mg una volta al giorno, SC	28 fiale, 20 mg	769,30	G.U. n. 106, 2005 [40]
IFN beta-1a, 30 mcg una volta a settimana, IM	4 fiale, 30 mcg	790,17	G.U. n. 11, 2004 [41] G.U. n. 272, 2011 [42]
Teriflunomide, 14 mg una volta al giorno, OS	28 compresse, 14 mg	1.027,75	G.U. n. 187, 2014 [14]
Dimetil-fumarato, 240 mg due volte al giorno, OS	56 capsule, 240 mg	1.153,00	G.U. n. 19, 2015 [13]

Tabella V. Prezzo di acquisizione dei farmaci inclusi nell'analisi economica

¹ Non include le riduzioni temporanee di legge e gli eventuali sconti definiti in fase negoziale ed obbligatori per le strutture pubbliche del SSN.

² Betaferon

³ Extavia

I costi di malattia legati alla disabilità sono stati ricavati dallo studio condotto da Karampampa et al. [33]. Questo studio ha consentito di valutare l'impatto economico per livello di disabilità, e per forma della malattia (SMRR e SMSP). La Tabella IV illustra i dati di costo sanitario imputabili alla malattia che sono stati inseriti nel modello, rivalutati per l'indice dei prezzi al consumo ISTAT a dicembre 2014 [34].

Ai costi diretti sanitari riportati in letteratura per gli stati SMRR con EDSS ≤ 6, sono stati sottratti i costi per la terapia DMT, per la somministrazione, per il monitoraggio, perché computati nel modello in altre sezioni di calcolo. Per questo motivo, i costi in Tabella IV per i suddetti livelli EDSS risultano inferiori rispetto alla pubblicazione di Karampampa.

L'impatto economico del trattamento farmacologico è stato valutato calcolando i costi per paziente/anno, sulla base dei prezzi ex-factory delle singole confezioni, al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati obbligatori per le strutture

pubbliche del SSN. La Tabella V mostra i valori per ciascun farmaco incluso nell'analisi, insieme alle fonti dei dati.

Il costo di somministrazione del trattamento farmacologico è stato assunto pari a € 0 per tutti i trattamenti farmacologici inseriti nell'analisi. L'ipotesi di non quantificare alcun costo per i trattamenti somministrati per via sottocutanea o intramuscolare semplifica l'analisi, rendendola comunque conservativa nei confronti di dimetil-fumarato (trattamento orale, per cui non sono previsti, in alcun caso, oneri aggiuntivi di somministrazione). I costi annuali di monitoraggio sono stati calcolati, per ogni tipologia di trattamento, assumendo che un paziente segua un follow-up aderente alle principali raccomandazioni in materia. A questo proposito, sono state scelte le linee guida regionali applicate in Regione Emilia Romagna [43] che hanno consentito di calcolare il consumo di risorse associato al monitoraggio dei trattamenti farmacologici. Le linee guida in questione forniscono raccomandazioni di follow-up in funzione dei diversi farmaci.

Per quanto riguarda dimetil-fumarato, in mancanza di specifiche indicazioni al momento in cui è stata condotta questa analisi e in considerazione del profilo di tollerabilità dimostrato negli studi clinici, è stato ipotizzato un programma di monitoraggio in linea con quello previsto per glatiramer acetato. Anche per teriflunomide, trattamento orale di recente immissione in commercio, è stato ipotizzato un programma di monitoraggio in linea con quello previsto per glatiramer acetato. La Tabella VI riporta sinteticamente i costi annuali medi di monitoraggio per ciascuna delle alternative incluse nell'analisi.

Trattamento	Costo medio (€)	
	Anno 1	Anno 2 e successivi
IFN beta-1a, 22 mcg	1.047,83	509,19
IFN beta-1a, 44 mcg	1.047,83	509,19
IFN beta-1b, 250 mcg	1.047,83	509,19
Glatiramer acetato, 20 mg	923,34	466,17
IFN beta-1a, 30 mcg	1.047,83	509,19
Teriflunomide, 14 mg	923,34	466,17
Dimetil-fumarato, 240 mg	923,34	466,17

Tabella VI. Costi annuali di monitoraggio per paziente, per trattamento farmacologico assunto. Elaborato da [43-45]

La stima del costo diretto sanitario di una ricaduta in Italia è stata effettuata a partire dai dati dello studio Kobelt [46]. Data l'assenza di un riferimento bibliografico diretto, attraverso una procedura di calcolo è stata isolata la quota di costo associata alle cure sanitarie per una ricaduta (€ 1.987) partendo dal costo sociale della ricaduta stimato nello studio Kobelt (€ 4.000). Il costo diretto sanitario di una ricaduta, rivalutata a dicembre 2014, ammonta a € 2.357.

L'impatto economico degli eventi avversi è stato calcolato moltiplicando i tassi d'incidenza annuali degli eventi associati a ciascuno dei farmaci inclusi nel modello, per i costi unitari dell'evento stesso, ponderati per la frequenza dei casi di grado III/IV. È stato assunto che gli episodi di entità lieve/moderata venissero gestiti ambulatorialmente dal medico di medicina generale [44] o dal medico specialista [45]. Gli episodi di elevata gravità (eventi avversi seri) sono stati, invece, valorizzati considerando un costo pari alla tariffa DRG per day-hospital o degenza ordinaria [47].

Outcome

Il modello ha stimato i costi (€), gli anni di vita (LY) e gli anni di vita ponderati per la qualità della vita (QALY) ottenuti per ciascun trattamento incluso nell'analisi. I risultati sono stati riportati come rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) per QALY guadagnato. L'ICER è stato calcolato, per ogni confronto tra dimetil-fumarato e gli altri trattamenti valutati, come la differenza del costo stimato per i due trattamenti diviso la differenza fra i QALY prodotti. È stato considerato costo-efficace un valore di ICER inferiore o uguale a € 50,000 per QALY guadagnato.

Analisi di sensibilità

Oltre all'analisi di base, condotta utilizzando i dati e le assunzioni descritti sopra, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via, per identificare i parametri la cui variazione determina il maggior impatto sui risultati, e un'analisi di sensibilità probabilistica, che ha valutato i risultati del modello sulla base della distribuzione probabilistica di ciascun parametro, considerando media, varianza e forma della distribuzione. I risultati dell'analisi probabilistica hanno consentito di costruire le curve di accettabilità di costo-efficacia di dimetil-fumarato rispetto agli altri trattamenti inclusi nell'analisi.

Per quanto attiene l'analisi di sensibilità deterministica a una via, sono state valutate, singolarmente, le variazioni degli ICER al

variare delle seguenti variabili: costi sanitari associati alla disabilità: $\pm 20\%$; costi sanitari associati alle ricadute: $\pm 20\%$; livelli di utilità per i pazienti: $\pm 20\%$.

Nell'analisi di sensibilità probabilistica, la variazione dei parametri di input ha interessato le seguenti variabili:

- costi sanitari associati alla disabilità, alla ricaduta e agli eventi avversi (ipotesi: le variabili seguono una distribuzione gamma con errore standard del 10%);
- utilità (ipotesi: le variabili seguono una distribuzione log-normale con deviazione standard del 10%);
- parametri di storia naturale della malattia (ipotesi: queste variabili seguono una distribuzione log-normale con errore standard del 10%);
- efficacia di dimetil-fumarato. RR di ricaduta vs placebo e HR di progressione di disabilità vs placebo (ipotesi: le variabili seguono una distribuzione log-normale, con intervalli di confidenza al 95% determinati attraverso la MTC)
- efficacia delle alternative. RR di ricaduta vs placebo; HR di progressione di disabilità vs placebo (ipotesi: le variabili seguono una distribuzione log-normale, con intervalli di confidenza al 95% determinati attraverso la MTC);
- incidenza di eventi avversi e rischio di conversione da SMRR a SMSP (per tutti i farmaci) (ipotesi: le variabili seguono una distribuzione beta con errore standard del 10%).

RISULTATI

Caso-base

Nell'analisi del caso-base, dimetil-fumarato è risultato più efficace dei comparatori sia in termini di sopravvivenza (19,496 anni di vita scontati, rispetto a 19,297-19,461 anni di vita scontati per le alternative), che in termini di sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita (6,548 QALY scontati rispetto a 5,172-6,212 QALY scontati per le alternative).

Il costo complessivo (lifetime) per paziente trattato con dimetil-fumarato (€ 276.500) è risultato inferiore a quello di IFN beta-1a 44 mcg e di poco superiore a quello delle altre alternative incluse nell'analisi.

Dimetil-fumarato è dominante, perché più efficace e meno costoso, rispetto a IFN beta-1a 44 mcg, e costo-efficace rispetto agli altri interferoni beta, glatiramer acetato e teriflunomide con un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) compreso fra € 11.272 e € 23.409, e quindi inferiore alla soglia di € 50.000 per QALY guadagnato. I risultati

Trattamento e posologia	Costi terapia farmacologica + monitoraggio (€)	Costi disabilità correlati a EDSS (€)	Costi diretti sanitari totali (€)	Sopravvivenza (anni di vita)	Sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (QALY)
IFN beta-1a 22 mcg, tre volte a settimana, SC	72.271	190.662	262.933	19,392	5,812
IFN beta-1a 44 mcg, tre volte a settimana, SC	101.416	186.027	287.443	19,461	6,212
IFN beta-1b ¹ 250 mcg, a giorni alterni, SC	66.958	194.039	260.997	19,297	5,172
IFN beta-1b ² 250 mcg, a giorni alterni, SC	62.526	194.039	256.564	19,297	5,172
Glatiramer acetato 20 mg, una volta al giorno, SC	61.836	192.546	254.382	19,316	5,369
IFN beta-1a 30 mcg, una volta a settimana, IM	74.365	190.782	265.147	19,425	6,007
Teriflunomide 14 mg, una volta al giorno, OS	73.317	189.846	263.163	19,407	5,978
Dimetil-fumarato 240 mg, due volte al giorno, OS	95.749	180.751	276.500	19,496	6,548

Tabella VII. Caso-base: risultati dell'analisi di costo-efficacia

¹ Betaferon

² Extavia

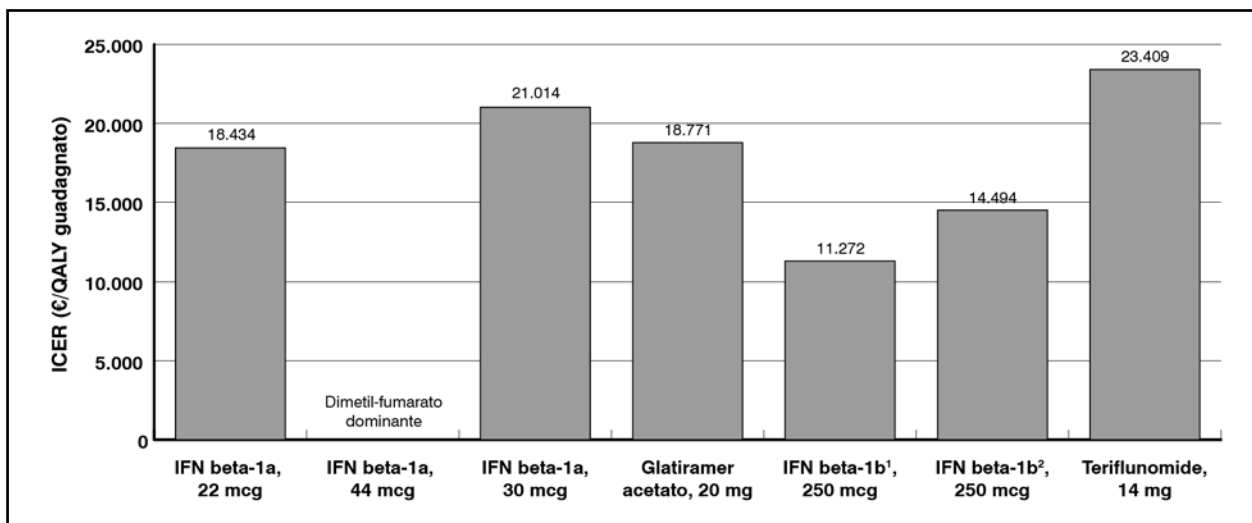


Figura 2. Risultati dell'analisi di costo-efficacia nel caso-base: ICER di dimetil-fumarato vs alternative terapeutiche incluse nell'analisi

¹ Betaferon

² Extavia

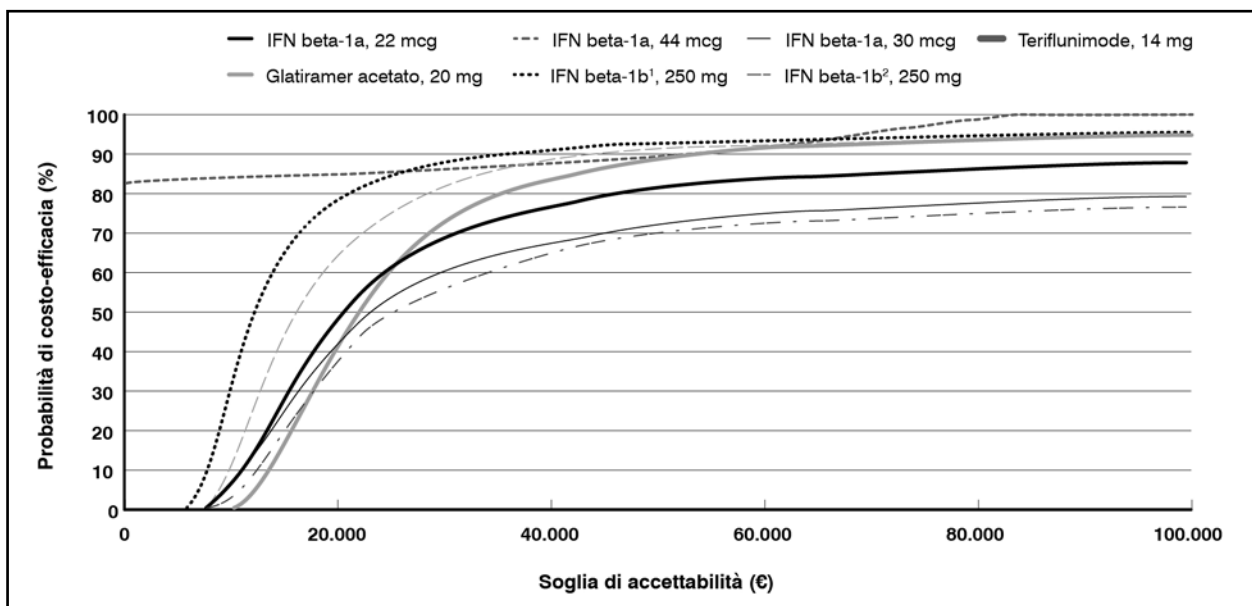


Figura 3. Analisi di sensibilità probabilistica: curve di accettabilità di dimetil-fumarato vs. alternative terapeutiche incluse nell'analisi

¹ Betaferon

² Extavia

Variabile	ICER (€/QALY)						
	IFN beta-1a 22 mcg	IFN beta-1a 44 mcg	IFN beta-1a 30 mcg	Glatiramer acetato 20 mg	IFN beta-1b ¹ 250 mcg	IFN beta-1b ² 250 mcg	Teriflunomide 14 mg
+20% costi disabilità	16.983	DMF dominante	19.663	17.223	9.809	13.032	21.794
-20% costi disabilità	19.884	DMF dominante	22.365	20.319	12.734	15.957	25.024
+20% costi ricaduta	17.191	DMF dominante	18.651	18.317	10.802	14.025	21.832
-20% costi ricaduta	19.677	DMF dominante	23.376	19.225	11.742	14.964	24.987
+20% utilità paziente	16.061	DMF dominante	18.492	16.127	9.743	12.529	20.122
-20% utilità paziente	22.091	DMF dominante	24.920	22.886	13.609	17.500	28.686

Tabella VIII. Analisi di sensibilità deterministica a una via: ICER di dimetil-fumarato vs. alternative terapeutiche incluse nell'analisi

¹ Betaferon

² Extavia

dell'analisi di costo-efficacia sono riportati in Tabella VII e in Figura 2.

Dimetil-fumarato è l'opzione terapeutica che più riduce l'impatto della malattia. Infatti, i costi di disabilità sono risultati, più bassi rispetto a quelli di tutti gli altri farmaci di prima linea inclusi nell'analisi. Il maggiore effetto di rallentamento della progressione di disabilità e di riduzione del rischio di ricaduta, si traducono in un vantaggio clinico di sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita, come evidenziato in Tabella VII.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità deterministica a una via evidenzia che in tutti gli scenari alternativi testati, l'ICER associato a dimetil-fumarato è rimasto favorevole (≤ 50.000 €/QALY guadagnato), (Tabella VIII).

La Figura 3 mostra i risultati delle analisi di sensibilità probabilistica, espresse in termini di probabilità per dimetil-fumarato di essere costo-efficace rispetto alle alternative terapeutiche incluse nell'analisi. Complessivamente, il profilo di costo-efficacia di dimetil-fumarato è favorevole, essendo la probabilità di essere costo-efficace rispetto alle alternative incluse nel modello compresa tra il 70% e il 93% circa con una disponibilità a pagare di € 50.000.

DISCUSSIONE

L'obiettivo di questa analisi economica è stato quello di confrontare il profilo di costo-efficacia di dimetil-fumarato con quello delle alternative di prima linea, utilizzate per il trattamento della SMRR, nella prospettiva del SSN italiano. La valutazione complessiva dei risultati consente di affermare che, alle condizioni attuali di prezzo e alle assunzioni descritte, dimetil-fumarato rappresenta un'opzione terapeutica costo-efficace per il SSN italiano nel trattamento della SMRR. Tale affermazione è giustificata dal fatto che,

nell'analisi base, il valore massimo di ICER di dimetil-fumarato, rispetto alle opzioni terapeutiche alternative indicate nel trattamento di prima linea della SMRR, non supera i 23.500 €/QALY guadagnato.

Anche se ad oggi in Italia non esiste una soglia di accettabilità ufficialmente definita, è possibile affermare che i valori di ICER associati a dimetil-fumarato ricadono al di sotto delle soglie individuate in letteratura, e comunemente utilizzate come riferimento (£ 20.000-30.000 da raccomandazioni NICE [22]; € 25.000-40.000 da raccomandazioni della Associazione Italiana di Economia Sanitaria [48]; \$ 50.000 pari all'ICER associato alla dialisi [49]; € 60.000 secondo l'analisi condotta da Messori et al. [50]).

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica a una via e dell'analisi di sensibilità probabilistica, confermano in modo piuttosto convincente la robustezza dell'analisi. I risultati di quest'analisi costituiscono un'ulteriore conferma agli assessment precedentemente effettuati dagli istituti di *health technology assessment* britannici (NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* [51], SMC – *Scottish Medicine Consortium* [52]) i quali si sono espressi positivamente raccomandando l'utilizzo della tecnologia per il *National Healthcare Service* (NHS).

A nostra conoscenza, questa analisi è una tra le prime valutazioni farmacoeconomiche che abbia confrontato dimetil-fumarato vs DMT nel trattamento di prima linea della SMRR. L'unica pubblicazione che abbia effettuato un confronto simile è relativa all'analisi di costo-efficacia US condotta da Zhang et al. [53] nella quale dimetil-fumarato è stato confrontato con teriflunomide, interferone beta-1a 30 mcg e fingolimod. I risultati del modello di Markov, utilizzando un orizzonte temporale di 5 anni e la prospettiva sociale, hanno evidenziato un miglior profilo di costo-efficacia delle terapie orali rispetto alla terapia inietti-

va, con dimetil-fumarato dominante rispetto a tutte le altre tecnologie. Nonostante i risultati non siano immediatamente trasferibili alla realtà italiana, per le differenze nel costo dei servizi sanitari e delle terapie farmacologiche, quest'analisi indipendente evidenzia un profilo del dimetil-fumarato in linea con i risultati del nostro modello.

L'analisi di costo-efficacia relativa al contesto canadese, condotta da Su et al. [54] ha riportato i risultati di ICER di dimetil-fumarato vs glatiramer acetato (49.857 CAD/QALY guadagnato) e vs IFN beta-1a 44 mcg (10.694 CAD/QALY guadagnato). Gli autori concludono sostenendo l'accettabilità del profilo di costo-efficacia di dimetil-fumarato, essendo gli ICER associati inferiori ai valori soglia comunemente applicati in Canada (50.000-60.000 CAD/QALY guadagnato).

Diverse analisi sono state recentemente condotte relativamente al contesto europeo e presentate come poster al diciottesimo congresso europeo della Società Internazionale di Farmacoeconomia e Outcome Research (ISPOR) [55-59] che si è svolto a Milano nel novembre 2015.

Da queste analisi emerge, complessivamente, un profilo di costo-efficacia favorevole a dimetil-fumarato vs le altre opzioni terapeutiche di prima linea (dimetil-fumarato dominante o costo-efficace al di sotto della soglia di accettabilità definita a livello nazionale). L'unico risultato parzialmente discordante è relativo a un'analisi di costo-efficacia condotta in Finlandia [57] nella quale, nel confronto vs teriflunomide, dimetil-fumarato è risultato più efficace, ma con un ICER associato di circa € 78 mila per QALY guadagnato, al di sopra della soglia di accettabilità comunemente accettata (50.000 €/QALY guadagnato). Dalle informazioni riportate nel poster non è stato possibile desumere la fonte dei dati clinici e la prospettiva dell'analisi, elementi che rendono difficile una valutazione comparativa rispetto alla presente analisi. Ogni tentativo di confronto tra le suddette analisi e la valutazione italiana resta, comunque, un esercizio di complessa conduzione, date le differenze nei costi di gestione del paziente e di acquisizione dei farmaci, la variabilità delle fonti impiegate e dei parametri di analisi selezionati. Tuttavia, il trend complessivo dei risultati tende a confermare la validità delle nostre conclusioni.

In un contesto di valutazione di una nuova opzione terapeutica, peraltro positiva, appare doveroso effettuare alcune considerazioni sulla metodologia d'analisi utilizzata.

Senza dubbio l'aspetto più rilevante è l'assenza di studi con disegno di superiorità come end-point primario, che abbiano valu-

tato l'efficacia di dimetil-fumarato rispetto alle alternative utilizzate per il trattamento della SMRR ed incluse in questa valutazione. Le evidenze utilizzate per condurre l'analisi sono state ricavate da una elaborazione della MTC pubblicata da Hutchinson et al. [31]. Sebbene una MTC presenti una qualità dell'evidenza inferiore al riscontro informativo che può fornire un trial clinico randomizzato, gli assessment condotti da NICE e SMC non hanno rilevato significative criticità metodologiche così come la revisione condotta dagli autori della presente analisi economica. Inoltre, il numero di MTC pubblicate in questi ultimi anni è aumentato in modo esponenziale [60] e l'uso dello strumento MTC per la conduzione di valutazioni farmacoeconomiche è ormai consolidato [61].

Altre considerazioni riguardano l'impostazione del modello utilizzato. Da quanto si evince in letteratura, la maggior parte dei modelli farmacoeconomici in sclerosi multipla sono costruiti sul principio in base al quale un trattamento farmacologico riduce la progressione della disabilità e la frequenza e la severità delle ricadute [62-65]. La conseguenza finale di questo effetto è, in ultima analisi, ritardare la conversione dalla forma SMRR alla forma SMSP.

Per quanto concerne la scelta degli outcome, ci sono opinioni autorevoli da parte del mondo clinico che ritengono possa essere importante introdurre un nuovo parametro, denominato nessuna evidenza di attività di malattia (*No Evidence of Disease Activity* – NEDA). Si tratta di un parametro composito che comprende i seguenti fattori: assenza di attività clinica misurabile (definita come assenza di ricadute e assenza di progressione) e assenza di attività misurata alla risonanza magnetica. Tale parametro, potrebbe essere aggiunto agli altri due outcome (ricadute, progressione della disabilità) per stimare ancor più adeguatamente i benefici clinici del trattamento farmacologico.

Queste considerazioni appaiono molto interessanti, e potranno essere oggetto di valutazione in futuro per la definizione di nuovi modelli, posto che si riescano ad organizzare efficacemente le informazioni di confronto dell'effetto sull'attività di malattia tra le terapie, con la stessa sistematicità ottenuta per confrontare gli outcome sinora utilizzati. Al momento, ciò che si può prevedere, almeno qualitativamente, è che se esiste un'associazione tra riduzione delle ricadute, rallentamento della disabilità, e incremento del tempo libero da malattia attiva, questo nuovo approccio dovrebbe favorire le terapie più efficaci sui primi due outcome, riducendo pertanto il valore numerico degli ICER.

Merita infine una riflessione la tematica del come una tecnologia orale, come dimetil-fumarato, potrà contribuire a modificare il paradigma di trattamento della SMRR in prima linea, basato da sempre sulla somministrazione di una terapia iniettiva. La presente analisi non cattura effetti di soddisfazione del paziente o di incremento della qualità di vita associata all'impiego di una terapia orale rispetto a una iniettiva. Tuttavia appare evidente che, in un'ipotesi di non-inferiorità o di superiorità dell'effetto terapeutico rispetto alle terapie iniettive (peraltro confermata dalla MTC), l'uso del dimetil-fumarato potrà offrire un nuovo scenario ai pazienti affetti da SMRR e ai neurologi, anche nell'ottica di una semplificazione del modello organizzativo di gestione del paziente. Sarà interessante valutare, nei prossimi anni, se e in che modo questi fattori potranno essere misurati in pratica clinica, e come poterli integrare in analisi economiche che offrano un quadro sempre più realistico e completo dell'assessment delle terapie farmacologiche.

Dato il numero limitato di dati in letteratura, il processo di generazione dell'evidenza economica su dimetil-fumarato deve considerarsi appena cominciato, e nuove prove di efficacia a breve e lungo termine e di costo-

efficacia saranno necessarie, in una logica di confronto con nuove tecnologie e di validazione dei risultati nella pratica clinica.

CONCLUSIONI

I risultati dell'analisi di costo-efficacia mostrano che dimetil-fumarato, confrontato con le altre alternative di prima linea incluse nella valutazione economica, costituisce un'alternativa efficace ed efficiente per il trattamento della SMRR in Italia.

CONFLITTO D'INTERESSI

GF ha ricevuto fee di consulenza per la conduzione dell'analisi.

LGM ha ricevuto, al di fuori del presente lavoro, onorari per attività di relatore e finanziamenti di ricerca da Biogen nel campo della sclerosi multipla e da Novartis, Merck-Serono e Bayer Healthcare in campi al di fuori della sclerosi multipla.

APC ha ricevuto onorari per attività di relatore da Takeda, Bayer, Allergan, Therabel e Baxalta e finanziamenti di ricerca da Novartis, in campi al di fuori della sclerosi multipla. SI, PAC, PP non hanno conflitti d'interessi da dichiarare.

CM e LS sono dipendenti di Biogen Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94; <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410390304>
2. Ebers GC, Rice G, Lesaux J, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-504; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03334-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03334-0)
3. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-76; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.7.1268>
4. Sibley WA, Duquette P, Knobler RL, et al. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277-85; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.7.1277>
5. Schenk GJ, Dijkstra S, van het Hof AJ, et al. Roles for HB-EGF and CD9 in multiple sclerosis. *Glia* 2013; 61: 1890-905; <http://dx.doi.org/10.1002/glia.22565>
6. Tremlett HL, Oger J. Interrupted therapy. Stopping and switching of the beta-interferons prescribed for MS. *Neurology* 2003; 61: 551-4; <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000078885.05053.7D>
7. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>

9. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Tysabri® (natalizumab). Sommario delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (ultimo accesso maggio 2013)
10. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Gilenya® (fingolimod). Sommario delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf (ultimo accesso maggio 2013)
11. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Tecfidera® (dimetil-fumarato). Sommario delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf (ultimo accesso marzo 2015)
12. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Aubagio® (teriflunomide). Sommario delle caratteristiche di prodotto. Disponibile online su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf (ultimo accesso marzo 2015)
13. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Tecfidera» (dimetil-fumarato). Gazzetta n. 19 del 12 gennaio 2015
14. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Aubagio» (teriflunomide). Gazzetta n. 187 del 13 agosto 2014
15. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
16. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
17. Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 617-27; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826070-00008>
18. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Fingolimod for the treatment of highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta254> (ultimo accesso marzo 2015)
19. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127> (ultimo accesso marzo 2015)
20. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta32> (ultimo accesso marzo 2015)
21. Kurtzke JF. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis. *Neurology* 1955; 5: 580-3; <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.5.8.580>
22. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. Disponibile online su: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword> (ultimo accesso marzo 2015)
23. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-28; <http://dx.doi.org/10.1093/brain/112.6.1419>
24. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-39; <http://dx.doi.org/10.1093/brain/122.4.625>
25. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-94; <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh721>
26. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 248-66; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.1982.tb03084.x>
27. UK Multiple Sclerosis Survey. Patient demographics, regression model on EDSS, relapse, type of MS and other variables on utility derived from EQ-5D. 2007
28. Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerosis. *J Insur Med* 1997; 29: 101-6
29. Sumelahti ML, Tienari PJ, Wikström J, et al. Survival of multiple sclerosis in Finland between 1964 and 1993. *Mult Scler* 2002; 8: 350-5; <http://dx.doi.org/10.1191/1352458502ms811oa>
30. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tavole di mortalità 2013. Disponibile online su: <http://demo.istat.it/uni-tav2012/index.html?lingua=ita> (ultimo accesso marzo 2015)

31. Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 613-27; <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.863755>
32. Systematic review and mixed treatment comparison of MS therapies. Report (Data on file). Dicembre 2014.
33. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, et al. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from Italy. *Mult Scler* 2012; 18: 29-34; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512441566>
34. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Calcolo delle rivalutazioni monetarie. Disponibile online su: <http://rivaluta.istat.it/Rivaluta/> (ultimo accesso marzo 2015)
35. Agenzia Italiana del Farmaco. Provvedimenti diversi concernenti taluni medicinali per uso umano. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Supplemento ordinario n. 196 del 25 agosto 2009
36. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Rebif (interferone beta-1a). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 274 del 24 novembre 2011
37. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Betaferon. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 127 del 02 giugno 2000
38. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita di nuove confezioni del medicinale "Betaferon". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Supplemento ordinario N. 279 del 30 Novembre 2007
39. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale «Extavia». Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 66 del 20 Marzo 2009
40. Agenzia Italiana del Farmaco. Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano «Copaxone». Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 106 del 9 Maggio 2005
41. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita di nuove confezioni del medicinale "Avonex". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 11 del 15 Gennaio 2004
42. Agenzia Italiana del Farmaco. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale Avonex (interferone beta 1A). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N.272 del 22-11-2011
43. Regione Emilia-Romagna. Assessorato Politiche per la Salute. Percorso regionale di diagnosi e terapia della sclerosi multipla. Maggio 2011. Disponibile online su: http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/128_sclerosi_multipla.pdf (ultimo accesso maggio 2013)
44. Garattini L, Castelnuovo E, Lanzeni D, et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 109-14; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v4i2.773>
45. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale: visita neurologica (codice 89.13). Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie N.23; Supplemento N.8 del 28 gennaio 2013
46. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ* 2006; 7: S45-54; <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-006-0385-7>
47. Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie N.23; Supplemento N.8 del 28 gennaio 2013
48. Fattore G; Gruppo di lavoro AIES Associazione Italiana di Economia Sanitaria. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93; <http://dx.doi.org/10.1007/BF03320660>
49. Neumann PJ1, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med* 2014; 371: 796-7; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1405158>
50. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, et al. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2003; 5: 53-67; <http://dx.doi.org/10.1007/BF03320605>
51. National Institute for Health and Care excellence (NICE). Dimethyl fumarate for treating relapsing-remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance TA320. Agosto 2014. Disponibile online su: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta320/resources> (ultimo accesso aprile 2015)
52. Scottish Medicine Consortium (SMC). Dimethyl fumarate (Tecfidera). Advice. Aprile 2014. Disponibile online su: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/886_13_dimethyl_fumarate_Tecfidera/dimethyl_fumarate_Tecfidera (ultimo accesso aprile 2015)
53. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon-β1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015; 29: 71-81; <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0207-x>

54. Su W, Walker A, Sarda SP, et al. The Cost-effectiveness of BG-12 (Dimethyl Fumarate) for the Treatment of Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Canada. ISPOR 16th Annual European Congress. Dublino, 2013
55. Granfeldt D, Björstad Å, Öhrman S, et al. The Cost Effectiveness of Delayed-Release Dimethyl Fumarate Versus Interferon Beta-1b In A Swedish Setting. *Value Health* 2015; 18: A757; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2467>
56. Olsen J, Wiren A. Cost-Effectiveness of Dimethyl Fumarate Treatment for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis From A Danish Perspective. *Value Health* 2015; 18: A758; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2471>
57. Soini EJ, Joutseno J, Sumelahti M. Cost-Effectiveness of First-Line Disease-Modifying Therapies (Dmts) For Relapsing-Remitting Ms (Rrms). *Value Health* 2015; 18: A756; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2459>
58. Gasche D, Restovic G, Casado V, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumarate for The Treatment of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis In Spain. *Value Health* 2015; 18: A755; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2931>
59. Silva Miguel L, de Sá J, Pinheiro B, et al. Cost-Utility Analysis of Delayed-Release Dimethyl Fumerate For The Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis In Portugal. *Value Health* 2015; 18: A758; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2471>
60. Lee AW. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 138-43; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.07.014>
61. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011; 14: 417-28; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.04.002>
62. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1445-54; <http://dx.doi.org/10.1185/03007990902876040>
63. Gani R, Giovannoni G, Bates D, et al. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 617-27; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826070-00008>
64. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden. *Mult Scler* 2008; 14: 679-90; <http://dx.doi.org/10.1177/1352458507086667>
65. Lee S, Baxter DC, Limone B, et al. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ* 2012; 15: 1088-96; <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2012.693553>