

Modello di stima dell'impatto dei costi sanitari nei pazienti non ospedalizzati affetti da Covid-19 in trattamento con remdesivir

Matteo Ruggeri¹⁻³, Alessandro Signorini², Silvia Caravaggio³, Marco Falcone⁴, Giovanni Di Perri⁵

¹Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma - Italy

²John Cabot University, Roma - Italy

³St. Camillus International University of Health Sciences, Roma - Italy

⁴Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa - Italy

⁵Dipartimento di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino - Italy

Model for estimating the impact of healthcare costs in non-hospitalized Covid-19 patients treated with remdesivir

Objectives: In March 2020, the COVID-19 pandemic outbreak caused significant negative changes worldwide. Important investments were suddenly needed in the economic, social, and healthcare fields. This analysis sets out to show the economic impact of the administration of remdesivir in ambulatory patients, who are affected by Covid-19, at high risk for severe progression, and eligible for the antiviral treatment.

Methods: The budget impact analysis is based on the assumptions already presented in a study published in 2020 by the same Authors. The analysis was updated with a new simulation of the pandemic curve which included the vaccination plan. Data were collected from official Italian sources and from the academic literature. The Italian National Health Service (NHS) perspective was used in the analysis. Remdesivir treatment was compared in terms of economic costs with the Standard of Care over a period of 20 weeks. Such timeframe was chosen because of the uncertainty of the pandemic evolution and considering that this is the time of a complete pandemic curve. A comparison with other therapeutic solutions was not performed in this analysis as the relative costs were not available at the time of the study.

Results: The model estimates that, in 20 weeks, 8,002,015 subjects are infected by Covid-19, with a 0.8% hospitalization rate. Among hospitalized patients, 19.6% could be eligible for remdesivir treatment, for a total number of 3,619 patients, with a 12% market share.

Conclusion: The analysis shows that remdesivir therapy is dominant and its use could determine a reduction in hospitalizations and transfers to intensive care units compared to the Standard of Care, with a potential saving of € 50.8 million and a decrease of the number of Covid-19-related deaths between 600 and 1,100.

Keywords: Covid-19, Hospitalization, Intensive care, remdesivir, SARS-CoV-2

Introduzione

La pandemia iniziata a marzo 2020 ha causato danni rilevanti, influenzando negativamente non solo lo stato di salute e lo stile di vita della popolazione mondiale, con particolare enfasi per i soggetti anziani e fragili, ma anche l'organizzazione

del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con i dipartimenti di emergenza e le unità di terapia intensiva (UTI) che hanno subito una significativa e crescente pressione sistemica.

In Italia, il costo medio di una giornata di degenza in UTI è pari a € 1.654 (1). Le UTI sono complesse da un punto di vista operativo in quanto sono limitate nel numero ed esclusivamente destinate a pazienti severi. Il costo della degenza giornaliera nelle UTI può variare a seconda della terapia somministrata ai pazienti.

Questa analisi ha lo scopo di evidenziare i vantaggi economico-finanziari per il SSN a seguito dell'introduzione della terapia con remdesivir nei soggetti non ospedalizzati, a rischio di progressione a malattia severa, eleggibili al trattamento. Data l'indisponibilità di informazioni sui costi delle alternative terapeutiche al momento dell'analisi, il lavoro è stato condotto confrontando la terapia con remdesivir e lo Standard of Care (SoC). Per SoC si intende la terapia prescritta dal medico di famiglia (farmaci quali antinfiammatori,

Received: July 26, 2022

Accepted: November 7, 2022

Published online: December 27, 2022

Indirizzo per la corrispondenza:

Matteo Ruggeri
St. Camillus International University of Health Sciences
School of Medicine
Via di Sant'Alessandro 8
00131, Roma - Italy
matteo.ruggeri@unicamillus.org



TABELLA I - Descrizione sintetica dell'analisi

	Descrizione
Prospettiva	SSN italiano
Prodotto	Remdesivir 100 mg concentrato o polvere per concentrato per soluzione per infusione) Remdesivir è indicato per il trattamento della malattia da Coronavirus 2019 (Covid-19) negli adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e che presentano un aumento del rischio di progressione a Covid-19 in forma severa
Comparatori/strategie di trattamento	Ricovero ospedaliero
Orizzonte temporale	20 settimane
Metodologia dell'analisi	Cost calculator
Popolazione	Popolazione rispondente ai criteri di eleggibilità previsti dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP). Nell'analisi sono stati esaminati solo i pazienti non ricoverati in ospedale
Quote di mercato	Le quote di mercato del remdesivir sono stimate al 12% della popolazione potenzialmente eleggibile al trattamento
Fonte dati di efficacia	Letteratura (7-11) e pareri di esperti appartenenti a un ospedale localizzato in provincia di Roma con 200 posti letto sulla base della loro pratica clinica (Nuovo Ospedale dei Castelli) (8)
Fonte dati di costo	Ragioneria Generale dello Stato (1), parere di esperti di un ospedale localizzato in provincia di Roma con 200 posti letto sulla base della loro pratica clinica (Nuovo Ospedale dei Castelli) (8)
Assunzioni	Sulla base dei dati diffusi dal Center for Systems Science and Engineering (CSSE) della Johns Hopkins University (2022) (5) e dell'osservazione degli indici Rt, il modello stima che, in un arco temporale di 20 settimane da maggio a settembre 2022, circa 8 milioni di soggetti sono contagiati, di cui, sulla base dei dati diffusi da Agenas (2022) (6), il 99,2% non viene ricoverato in ospedale (percentuale di ospedalizzazione dello 0,8%). Sulla base di assunzioni derivanti dall'osservazione dei report di monitoraggio sui consumi dei farmaci anti-Covid-19 e validate dagli esperti, si evince che: 1) il 19% circa dei pazienti non ospedalizzati risulta a rischio di progressione a malattia severa; 2) circa il 2% dei soggetti non ospedalizzati e a rischio di progressione a malattia severa risulta eleggibile alla terapia con remdesivir; 3) il 12% dei soggetti eleggibili viene sottoposto a trattamento con remdesivir. La stima epidemiologica è funzionale alla valutazione costo-efficacia delle strutture del SSN derivante dal trattamento con remdesivir dei pazienti adulti con Covid-19 a rischio di progressione a malattia severa non ospedalizzati
Risultati	Il trattamento con remdesivir risulta dominante. Si stima che i benefici per il SSN a seguito dell'introduzione del farmaco in questione siano una riduzione delle ospedalizzazioni di circa 3.000 unità, con conseguente riduzione degli accessi in UTI di oltre 100 unità e con circa 800 decessi in meno. Il risparmio complessivo per il SSN è quantificabile in oltre 50 milioni di euro
Tipologia di analisi di sensibilità	Deterministica

antibatterici e integratori per l'attivazione e stimolazione delle difese immunitarie) finalizzata alla riduzione dei sintomi del paziente e alla prevenzione della progressione a malattia severa.

Le assunzioni usate per questa analisi (Tab. I) derivano da uno studio pubblicato nel 2020 (2) dagli stessi Autori, che è stato aggiornato con dati che permettono di includere i benefici del piano vaccinale nazionale nella simulazione del corso pandemico.

Metodi

Struttura del modello

La metodologia adottata nell'analisi farmaco-economica è quella del "cost calculator" (3).

A causa dell'elevata incertezza nell'evoluzione della pandemia e del decorso clinico della malattia nel medio e lungo termine, la simulazione è limitata a un arco temporale

di 20 settimane, da maggio a settembre 2022. Questo periodo rappresenta anche il ciclo completo di una curva pandemica. La prospettiva adottata nell'analisi è quella del SSN.

Questa analisi evidenzia l'impatto sui costi contabilizzati come spesa farmaceutica derivante dall'adozione del trattamento con remdesivir. I costi diretti sanitari considerati nel modello sono i ricoveri in regime di degenza ordinaria, i ricoveri nei reparti di terapia intensiva e il costo della terapia con remdesivir.

Durante il processo di selezione dei dati, due esperti sono stati interpellati per offrire il loro contributo alla ricerca e validare il modello di riferimento. Gli esperti sono stati selezionati in base alla loro provata esperienza nella gestione e nel trattamento della pandemia Covid-19 nelle loro rispettive istituzioni.

Il ruolo degli esperti è stato rilevante durante il processo di convalida dei dati. Gli esperti hanno supportato la

selezione delle fonti più appropriate per popolare il modello, hanno verificato la coerenza dei dati con gli obiettivi dello studio e hanno suggerito valori sostitutivi in mancanza di alcuni parametri di riferimento, in base alla loro esperienza professionale. Il gruppo di ricerca dell’Università UniCamillus ha condotto un’intervista individuale con alcuni esperti infettivologi che è stata strutturata come segue: una presentazione dei partecipanti e dei problemi da discutere e una presentazione da parte del gruppo di ricerca con un’esposizione completa del modello di previsione e una sezione di domande e risposte con gli esperti.

Popolazione del modello

La popolazione oggetto della simulazione del modello comprende pazienti non ricoverati in ospedale: pertanto, in base all’indicazione dell’European Medicines Agency (EMA) (2020) (4), in questo setting sono eleggibili alla terapia con remdesivir pazienti adulti con malattia da coronavirus 2019 (Covid-19), con polmonite che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione verso la forma severa di Covid-19.

La popolazione ipotizzata nel modello economico è pari a 8.002.015 soggetti contagiati. Questo numero si basa su ipotesi risultanti dall’osservazione del corso pandemico (5), considerando il numero dei contagi del mese di marzo 2022 e l’andamento dell’indice di contagio (Rt), ipotizzando una decrescita graduale del Rt nella stagione estiva, durante la quale in genere si osserva una riduzione dei contagi.

Il 99,2% dei soggetti contagiati nell’arco temporale osservato non è ricoverato in ospedale (percentuale di ospedalizzazione 0,8%) (6). Sulla base delle assunzioni derivanti dall’osservazione dei report di monitoraggio sui consumi di farmaci anti-Covid-19 validate da esperti (7), circa il 19% dei pazienti non ospedalizzati risulta a rischio di progressione a malattia severa, di cui il 2% circa eleggibile alla terapia; di questi, il 12% (3.619 soggetti), viene sottoposto a trattamento con remdesivir (Fig. 1).

Dati clinici e di efficacia

La Tabella II riporta i valori relativi ai parametri epidemiologici utilizzati nel modello durante la simulazione del corso pandemico. I valori degli Rt sulle 20 settimane osservate sono stati ipotizzati sulla base degli Rt ufficialmente disponibili nelle ultime 8 settimane precedenti l’analisi (marzo-aprile 2022) in modo da ottenere l’andamento della curva pandemica. La percentuale di ospedalizzazione relativa al mese di aprile 2022 è pari allo 0,8% e proviene dal sito ufficiale AGENAS (2022) (6). La probabilità di ammissione in UTI è stata stimata al 4% del totale di pazienti ospedalizzati mentre la mortalità è stata stimata, sulla base del modello e delle opinioni di un panel di esperti infettivologi italiani, allo 0,21%. Il modello di approccio adottato è di tipo conservativo, pertanto sono state assunte le medesime probabilità di ammissione in UTI e di mortalità sia per il trattamento con remdesivir che per lo SoC.

L’efficacia del trattamento viene identificata principalmente attraverso la riduzione delle ospedalizzazioni che passano dallo 0,8% con lo SoC allo 0,76% con remdesivir, con una conseguente riduzione sia dei pazienti che accedono alle UTI che del totale di decessi.

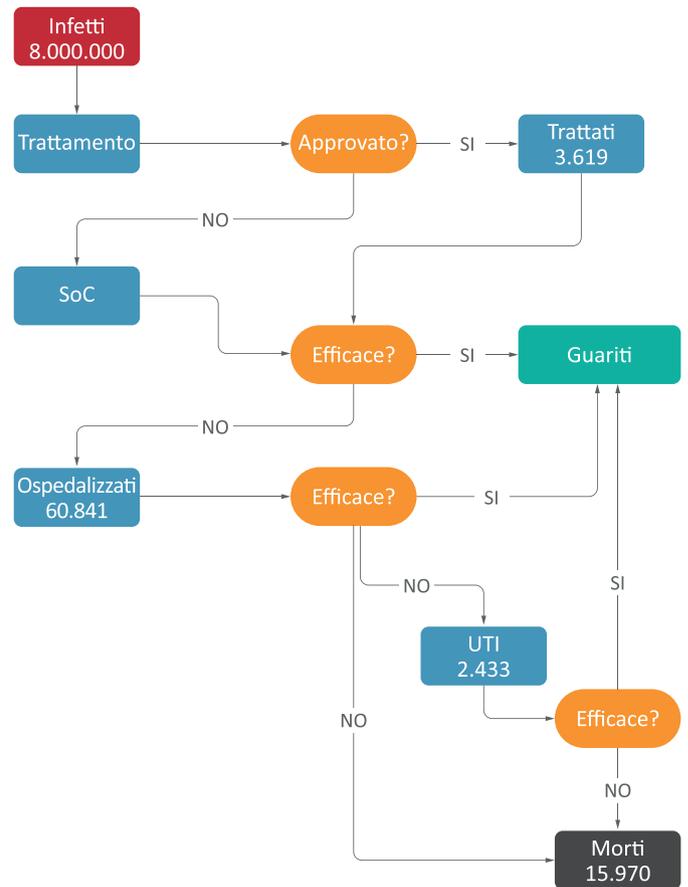


Fig. 1 - Diagramma di flusso. La Figura mostra la logica dietro al flusso di entrate nei vari stati dei pazienti infetti da Covid-19.

TABELLA II - Dati epidemiologici – 20 settimane (maggio 2022-settembre 2022)

Parametro	Valore	Fonte
Rt settimana 1	0,74	(5)
Rt settimana 2	0,75	(5)
Rt settimana 3	0,94	(5)
Rt settimana 4	1,2	(5)
Rt settimana 5	1,41	(5)
Rt settimana 6	1,44	(5)
Rt settimana 7	1,47	(5)
Rt settimana 8	1,4	(5)
Rt settimana 9	1,3	Stima
Rt settimana 10	1,2	Stima
Rt settimana 11-12	1	Stima
Rt settimana 13	0,9	Stima
Rt settimana 14-15	0,8	Stima
Rt settimana 16-17	0,7	Stima
Rt settimana 18-20	0,6	Stima



Dati economici

I costi dello scenario che si riferiscono allo SoC (scenario 1) per i pazienti ospedalizzati e in UTI sono riportati nella Tabella III. I dati sul totale delle giornate di degenza in regime ordinario e in terapia intensiva sono ricavati da un team di clinici presso una struttura sanitaria italiana sulla base delle osservazioni su circa 200 posti letto, di cui 20 in UTI (8). Le informazioni fornite dalla Ragioneria Generale dello Stato (2007) (1) sono state utilizzate al fine di associare una tariffa ad ogni giornata di ricovero per il reparto ordinario e l'UTI. I costi associati ai pazienti deceduti in ospedale in regime ordinario o in UTI sono stati stimati tramite la media ponderata per la frequenza dei costi delle giornate di degenza nei due reparti, assumendo una durata media di degenza pari a otto giorni precedenti il decesso (8).

TABELLA III - Costi sanitari nello standard of care

Scenario 1 senza RDV	
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)	
<i>Costo delle ospedalizzazioni scenario 1 senza remdesivir</i>	
<i>Costo ospedalizzazioni</i>	€ 862.937.297,60
Totale costi	€ 862.937.297,60
Costo altre risorse sanitarie	
<i>UTI pazienti in vita</i>	€ 42.353.064,99
<i>UTI decessi</i>	€ 222.353.591,21
Totale costo altre risorse sanitarie	€ 264.706.656,20

Per quanto riguarda lo scenario con somministrazione della terapia con remdesivir (scenario 2), i costi delle giornate di degenza in regime ordinario e in UTI addizionati del costo della terapia farmacologica sono riportati nella Tabella IV.

TABELLA V - Assunzioni dell'analisi

Parametri	Valore	Fonte
Numero contagiati/die su 20 settimane	8.002.015	Experts' opinion
Tassi di ospedalizzazione	0,8%	Agenas (2022)
% pazienti non ospedalizzati a rischio progressione	19,0%	Experts' opinion
% pazienti non ospedalizzati eleggibili a trattamento (su pazienti a rischio progressione)	2%	Experts' opinion
% pazienti sottoposti a trattamento (su pazienti eleggibili)	12%	Experts' opinion modello previsionale
Numero pazienti trattati	3.619	Experts' opinion modello previsionale
Accessi in UTI senza remdesivir per settimana (su ospedalizzati)	4%	Experts' opinion modello previsionale
Mortalità senza remdesivir	0,21%	Experts' opinion modello previsionale
Riduzione relativa del rischio di ospedalizzazione con remdesivir	87%	Gottlieb et al., 2021
Costo per giornata di degenza	€ 674,00	Ragioneria Generale dello Stato (2007)
Giornate di degenza ospedalizzati	20 giorni	Grasselli et al., 2020
Costo per giornata di degenza in UTI	€ 1.650,00-2.500,00	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giornate di degenza in UTI	10 giorni	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giornate di degenza (decessi)	8 giorni	Nuovo Ospedale dei Castelli (NOC) (2021)
Giorni di durata terapia remdesivir	3 giorni	Gottlieb et al., 2021
Numero fiale remdesivir per trattamento	4	Gilead Int. (2022)
Prezzo/fiala remdesivir	€ 345,00	Gilead Int. (2022)

TABELLA IV - Costi sanitari con trattamento remdesivir

Scenario 2 con RDV	
Costi diretti sanitari (prospettiva SSN)	
<i>Costo mix trattamenti scenario 2 con remdesivir</i>	
<i>Costo Ospedalizzazione (SoC)</i>	€ 820.144.237,01
<i>Costo remdesivir (con monitoraggio e somministrazione)</i>	€ 5.035.508,00
Totale costo trattamenti farmacologici	€ 825.179.745,01
Costo altre risorse sanitarie	
<i>UTI pazienti in vita</i>	€ 40.252.776,50
<i>UTI decessi</i>	€ 211.327.076,62
Totale costo altre risorse sanitarie	€ 251.579.853,12

Per il calcolo del costo del farmaco è stato considerato un trattamento di 4 fiale di remdesivir per una terapia di tre giorni (2 il primo giorno e 1 al giorno per i due giorni successivi), in base a quanto riportato dal Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) del medicinale, e dallo studio di Gottlieb et al. (2021) (9). Dallo stesso studio (Gottlieb et al. (2021) (9) è stata estrapolata la percentuale di riduzione del rischio di ospedalizzazione o morte grazie alla somministrazione di remdesivir pari al 87%.

In base a questi dati e al prezzo di € 345,00 per fiala (prezzo stabilito nel JPA (*Joint Procurement Agreement*) sottoscritto tra Gilead Sciences e la Commissione Europea) (10), la simulazione restituisce un costo totale di trattamento pari a € 1.380,00 per tre giorni di terapia (9,11).

Assunzioni

Nella costruzione delle assunzioni alla base del modello (Tab. V), le principali fonti utilizzate per la raccolta dei dati

fanno riferimento alla letteratura scientifica (9,11) per quanto riguarda i giorni della durata del trattamento con remdesivir, i giorni di degenza ospedaliera e la riduzione del rischio di ospedalizzazione. Fonti nazionali ufficiali sono state utilizzate (1,4,6) relativamente al numero di giorni in UTI, ai giorni di degenza relativi ai decessi, ai costi per le giornate di degenza, ai costi per le giornate di degenza in UTI, agli accessi in terapia intensiva e alla percentuale di ospedalizzazione. Relativamente al costo della terapia con remdesivir, il riferimento di prezzo è lo stesso impiegato nei Paesi aderenti al JPA, pari a € 345,00 a fiala (10). Infine, nel modello, è stata adottata la suddivisione dei costi utilizzata nelle recenti Linee Guida dell'AIFA (2020) (12): in breve, i costi sanitari dello SoC comprendono costi diretti sanitari secondo la prospettiva del SSN (costo delle ospedalizzazioni) e costi dovuti ad altre risorse sanitarie (costi UTI per pazienti in trattamento e per i decessi), mentre per lo scenario 2, relativo al trattamento con remdesivir, i costi diretti sanitari comprendono il costo delle ospedalizzazioni e il costo del farmaco, mentre i costi dovuti ad altre risorse sanitarie sono relativi ai costi UTI come nello scenario 1 (tabelle III e IV).

Analisi di sensibilità

È stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica per valutare l'impatto sui risultati prodotti dal modello a seguito di una variazione dei parametri in esso inclusi. A ciascuna tipologia di parametro è stata assegnata una specifica distribuzione. I parametri epidemiologici e di efficacia e le probabilità di transizione sono stati variati adottando valori ai quali è stata assegnata una distribuzione casuale di tipo Beta. Per i parametri di costo è stata utilizzata una distribuzione casuale di tipo Gamma. Inoltre, sono state condotte 1.000 simulazioni di Monte Carlo (13) che sono state riportate su una curva di accettabilità del rapporto costo-efficacia (CEAC).

Risultati

Nello scenario senza il prodotto (scenario 1) (Tab. VI), l'analisi si basa sull'assunzione che lo 0,8% dei soggetti contagiati da SARS-CoV-2 venga ospedalizzato (64.016 soggetti), dei quali il 4% peggiori con conseguente ricovero in UTI (2.561 soggetti) e lo 0,21% dei contagiati abbia un esito

fatale (16.804 soggetti). Nello scenario che include il trattamento con remdesivir (scenario 2), si assume che il 12% dei soggetti contagiati, potenzialmente eleggibili al trattamento con remdesivir, venga avviato alla terapia con il medicinale (3.619 soggetti), che lo 0,76% dei contagiati sia ricoverato in regime ospedaliero ordinario (60.841 soggetti), di cui il 4% venga successivamente ricoverato in UTI (2.433 soggetti) e infine, che lo 0,21% (15.970) dei contagiati vada incontro a morte.

I valori di confronto tra lo scenario 1 (SoC) e lo scenario 2 (remdesivir) sono riportati nella Tabella VII. La terapia con remdesivir risulta essere dominante. I vantaggi che derivano dall'adozione di questa terapia farmacologica comportano una riduzione sia delle ospedalizzazioni che degli accessi in UTI e una conseguente diminuzione nel numero di decessi.

TABELLA VII - Effetto del prodotto in termini di eventi evitati/addizionali

	SoC Italia	Remdesivir	Differenza
Orizzonte temporale (maggio 2022-settembre 2022)			
UTI	2.561	2.433	-128
Decessi	16.804	15.970	-834
Costi per outcome sanitario atteso/evitato			
UTI	€ 440.375,00	€ 442.444,11	Dominante
Decessi	€ 67.104,76	€ 67.420,05	Dominante

I risultati relativi all'analisi costo-efficacia sono riportati nella Tabella VIII. I risultati rappresentano i costi sanitari non effettuati come conseguenza dell'adozione di remdesivir in un arco temporale di 20 settimane.

TABELLA VIII - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

Scenario 1: in assenza di remdesivir	
Costo totale ospedalizzazioni	€ 862.937.297,60
Costi UTI	€ 264.706.656,20
Costi totali	€ 1.127.643.953,80
Scenario 2: con remdesivir	
Costo totale farmaci e ospedalizzazioni	€ 825.179.745,01
Altri costi diretti sanitari (UTI)	€ 251.579.853,12
Costi totali	€ 1.076.759.598,13
Budget Impact	
Differenza costo mix trattamenti farmacologici	€ -37.757.552,59
Differenza altri costi diretti sanitari	€ -13.126.803,08
Differenza costi (impatto sul budget SSN)	€ -50.884.355,67

TABELLA VI - Dati clinici prima dell'introduzione del farmaco e dopo

	1-6 mesi % (N. pazienti)
Scenario 1 senza il Prodotto	
Ospedalizzati – SoC	0,8% (64.016)
UTI	4% (2.561)
Morti	0,21% (16.804)
Scenario 2 con il Prodotto	
Remdesivir	12% (3.619)
Ospedalizzati – SoC	0,76% (60.841)
UTI (remdesivir)	4% (2.433)
Morti	0.21% (15.970)



Nello scenario 1, non è stato possibile separare i costi delle terapie adottate nello SoC dai costi delle ospedalizzazioni, come avvenuto nello scenario 2, in quanto i costi di alcuni farmaci alternativi non erano resi pubblici ai tempi dell'analisi. Con il trattamento con remdesivir è possibile osservare un risparmio sui costi relativi al trattamento pari a più di € 37 Milioni e un risparmio sui costi diretti sanitari pari a più di € 13 Milioni. L'analisi mostra un risparmio complessivo a seguito dell'adozione di remdesivir, per il SSN, pari a € 50,8 Milioni.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità multivariata (Figg. 2 e 3) mostra che, al variare simultaneo di tutti i parametri del modello, i dati ottenuti, ordinati dal venticinquesimo al settantacinquesimo

percentile della distribuzione congiunta, restituiscono risultati dominanti con risparmi variabili fra i 40 e i 70 Milioni di euro. La riduzione dei ricoveri in terapia intensiva risulta variabile tra 100 e 170, mentre la riduzione dei decessi è stimata tra 600 e 1.100.

Discussione

I risultati della presente analisi dimostrano che il trattamento con remdesivir, nei pazienti non-ospedalizzati a rischio di progressione a Covid-19 in forma severa, può generare importanti risparmi economici per il SSN, pari a circa € 50,8 Milioni. I risparmi sono generati dall'effetto dell'utilizzo di remdesivir sulle UTI (-128) e sulle morti (-834) nell'arco temporale osservato. Si può assumere che

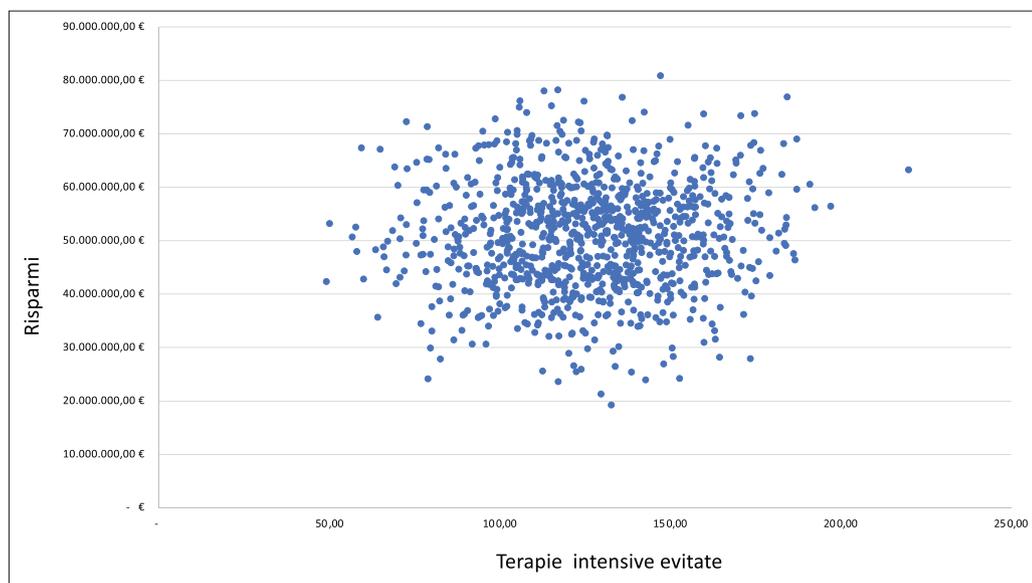


Fig. 2 - Analisi di sensibilità – UTI evitate.

Il grafico riporta i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica multivariata incentrata sui risparmi derivanti dalla riduzione degli accessi in UTI.

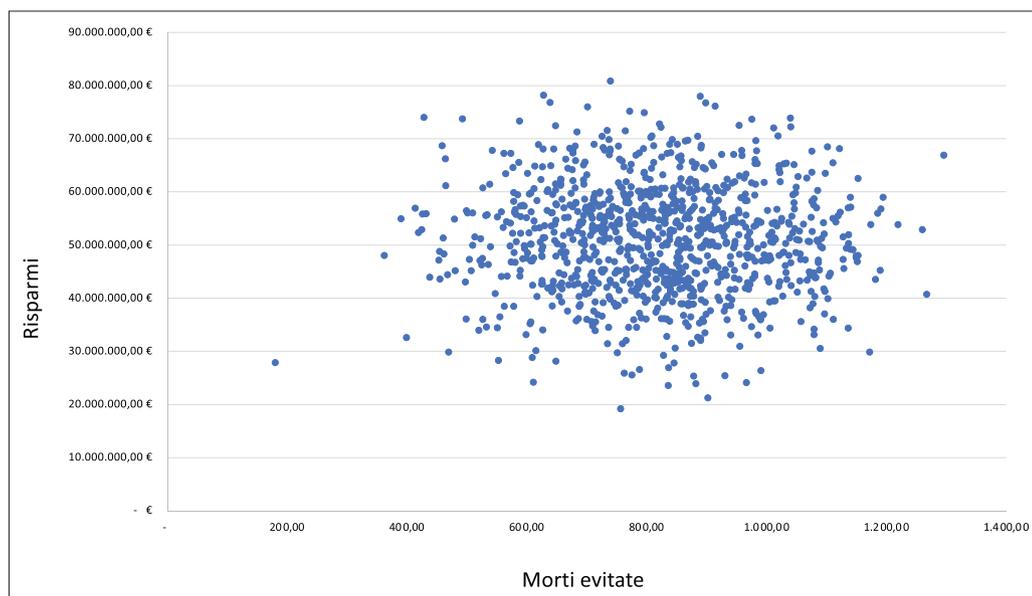


Fig. 3 - Analisi di sensibilità – decessi evitati.

Il grafico riporta i risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica multivariata incentrata sui risparmi derivanti dalla riduzione dei decessi.

il trattamento con remdesivir permetta un miglior decorso della malattia, riduca il numero di UTI e morti e permetta di gestire meglio le risorse sanitarie, limitando gli sprechi e garantendo una maggiore disponibilità di posti letto nei reparti. Tutto questo si traduce in una maggiore efficienza nella gestione dei reparti di emergenza, garantendo le cure a più pazienti.

L'efficacia di questo trattamento è già stata confermata nei pazienti ospedalizzati e con malattia Covid-19 severa in un precedente studio, pubblicato nel dicembre 2020, nel quale il modello predittivo indicava, sempre in un arco temporale di 20 settimane, un risparmio pari a 431 Milioni di euro, evitando al contempo 17.150 ospedalizzazioni nelle UTI e 6.923 decessi (2). L'efficacia di remdesivir nel setting di pazienti positivi al Covid-19, non ospedalizzati e ad alto rischio di progressione a malattia severa è stata dimostrata dallo studio PINETREE, uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, condotto a livello europeo (9), che ha dimostrato che la terapia di tre giorni di remdesivir riduce il rischio di ospedalizzazione o morte dell'87% rispetto a placebo. La presente analisi, invece, ha l'obiettivo di dimostrare come l'efficacia clinica possa tradursi in un risparmio economico, concentrando le risorse sanitarie sulla terapia più efficace, riducendo le spese complessive. La somministrazione di remdesivir può influire in modo positivo sia sull'outcome dei pazienti che sulla gestione delle risorse delle strutture sanitarie. L'efficacia del farmaco è evidente sia dai dati di letteratura che dalla pratica clinica, pertanto anche gli esperti suggeriscono la sua utilizzazione anche su categorie di pazienti fragili, come i pazienti delle Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) e nelle Case di Cura. Un approccio sistematico per il Covid-19 in concomitanza con il piano nazionale di vaccinazioni può essere basato su una separazione della somministrazione dei farmaci a seconda della tipologia dei pazienti fragili. I farmaci che non richiedono la somministrazione per via endovenosa possono essere indirizzati a pazienti fragili ma autonomi che risiedono in un'abitazione privata e che possono provvedere indipendentemente a ritirare il farmaco, mentre remdesivir potrebbe essere riservato ai pazienti non indipendenti che si trovano in realtà sanitarie dove la somministrazione endovenosa è di più semplice applicazione, come ad esempio le RSA. In questo modo, i cluster di Covid-19 diffusi nelle RSA e nelle Case di Cura che hanno provocato un numero elevato di decessi potrebbero essere contenuti nei prossimi picchi pandemici.

Questo studio specifico presenta diversi limiti. Un primo limite riguarda la strutturazione del modello previsionale che è basata comunemente su indici di contagio (Rt) che sono tuttavia stimati e presentano incertezza. Un secondo limite è dovuto ai dati che provengono da contesti territoriali specifici, per i quali non è purtroppo disponibile un'ampia letteratura scientifica rispetto ai dati dei pazienti; inoltre, non è stato possibile reperire i dati specifici del numero di pazienti ospedalizzati (accessi in UTI e decessi) di tutte le realtà territoriali.

Infine, si possono identificare due limiti per i dati di costo dello SoC. Il primo limite riguarda la mancata separazione dei costi di ospedalizzazione dai costi farmacologici nello scenario 1 data l'indisponibilità, a momento delle

analisi, delle indicazioni rispetto ai costi per tutte le altre soluzioni terapeutiche. Il secondo limite è dovuto all'impossibilità di valutare tutte le possibili opzioni terapeutiche disponibili, che vengono continuamente aggiornate dagli organismi regolatori, e che non sono state incluse in questa analisi.

Un punto di forza è la facilità di adattamento del modello alle diverse situazioni di previsione: il modello può essere applicato ad analisi territoriali su scala regionale, e si presta a essere utilizzato dai decisori politici e istituzionali per valutare le scelte in situazioni di emergenza. In un'ottica preventiva, il modello potrebbe essere adattato anche per simulare un corso pandemico diverso da quello causato dal Covid-19.

Conclusioni

Quest'analisi farmaco-economica dimostra che l'utilizzo del trattamento farmacologico con remdesivir su pazienti non-ospedalizzati con rischio di progressione a malattia severa è dominante. Questo comporta sia un vantaggio a livello organizzativo-manageriale per le unità di UTI sia un importante risparmio economico-finanziario a favore del SSN pari a circa € 50,8 Milioni.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
 Financial support: UniCamillus Medical University received funds to perform this research by Gilead Srl (Italia). MR declares no financial support related to this study. AS, SC, MF and GDP declare receiving financial support by Gilead Srl (Italia) to conduct this research.
 Authors contribution: MR, AS and SC: investigation, formal analysis, manuscript's review and editing;
 MF and GDP: validation of analysis model and data curation.
 Data availability: All data needed can be found within the article.

Bibliografia

1. Ministero dell'Economia e delle Finanze Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica. Doc. 2007/6. 2007. [Online](#) (Accessed February 2022)
2. Ruggeri M, Signorini A, Drago C, Rosiello F, Marchetti M. Modello di stima dei costi sanitari e della capacity delle terapie intensive in Italia nel trattamento di pazienti affetti da COVID-19: valutazione dell'impatto di remdesivir. *AboutOpen, HTA and Market Access*. 2020;7(1):95-102. [CrossRef](#)
3. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. [CrossRef PubMed](#)
4. European Medicines Agency (EMA). "Veklury (remdesivir) An overview of Veklury and why it is authorised in the EU", EMA/676677. [Online](#) (Accesso February 2022)
5. Center for Systems Science and Engineering (CSSE), Johns Hopkins University, (2022), "COVID-19 Data Repository", Covid-19 Dashboard. [Online](#) (Accessed April 2022)
6. AGENAS, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Portale Covid-19, [Online](#) (Accessed April 2022)
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2022), "Monitoraggio Antivirali per Covid-19: Report n. 7 – dati settimanali 16-22 marzo 2022 (Veklury) e 17-23 marzo 2022 (Lagevrio, Paxlovid)



- Usò degli antivirali per COVID-19". [Online](#) (Accessed March 2022)
8. Nuovo Ospedale dei Castelli (2021), "Stima della degenza in terapia intensiva per pazienti COVID 19", April 2021. (Accessed April 2022)
 9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. "Early remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022;386(4):305-315. [CrossRef PubMed](#)
 10. Gilead Sciences Srl. Corporate documents. Gilead Sciences Srl; 2022. [Online](#)
 11. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA. 2020; 323(16):1545-1546. [CrossRef PubMed](#)
 12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee Guida per La Compilazione del Dossier a Supporto della Domanda di Rimborsabilità e Prezzo di un Medicinale. Versione 1.0 – 2020. [Online](#) (Accessed April 2022)
 13. Harrison RL. Introduction to Monte Carlo Simulation. AIP Publishing. Jan, 8th 2010. [CrossRef](#)

