

Alcuni commenti sull'articolo "Terapia dell'emofilia A: spesa e consumo per l'anno 2022 e scenari di spesa futura"

CARLO LAZZARO^{1,2*}

¹Studio di Economia sanitaria, Milano; ²Dipartimento di Biologia e biotecnologie "Lazzaro Spallanzani", Università di Pavia.

Pervenuto e accettato il 17 maggio 2023.

**Le opinioni riportate si intendono a titolo personale e non riflettono in alcun modo gli orientamenti dell'istituzione accademica alla quale l'autore è affiliato.*

Spettabile Direttore,

l'interessante articolo "Terapia dell'emofilia A: spesa e consumo per l'anno 2022 e scenari di spesa futura"¹ propone una valutazione economica parziale dei programmi sanitari² definibile come analisi dei costi² dei trattamenti disponibili per l'emofilia A nel nostro Paese, condotta secondo la prospettiva² del Servizio sanitario nazionale.

Alcuni dei risultati riportati appaiono particolarmente interessanti.

Nella tabella 2, si riporta un costo medio per defined daily dose (Ddd)³ per emicizumab pari a euro (€) 753,71⁴. Mentre si concorda sull'incremento di spesa⁴ (+70%) e di consumi (+75,6%) tra il 2020 e il 2021 per tale anticorpo monoclonale⁴, verosimilmente a motivo dell'estensione dell'indicazione all'utilizzo del farmaco nei pazienti con emofilia A severa (deficit congenito <1%) anche in assenza di inibitori del fattore VIII (FVIII) rispetto all'iniziale indicazione alla somministrazione in profilassi in pazienti affetti da emofilia A con inibitori del FVIII⁶, al contrario, l'utilizzo del costo medio per Ddd di emicizumab⁴ necessiterebbe di ulteriori precisazioni da parte degli Autori dell'articolo. Infatti, l'Organizzazione mondiale della sanità, non indica Ddd per FVIII, il cui consumo è da misurarsi, invece, in unità internazionali⁷ (o per milligrammo [mg], nel caso di emicizumab, come del resto correttamente riportato nella tabella 4).

Nella tabella 4 il costo annuale del trattamento con emicizumab per un paziente dal peso di 70 chilogrammi (kg), calcolato utilizzando un costo al mg di € 45,55, è stato determinato con riferimento al primo anno di profilassi (incluso, cioè, anche le dosi di carico). Poiché la prima nota in calce alla tabella 4 fa esplicito riferimento alla profilassi a lungo termine, se fossero state invece considerate le dosi di mantenimento, il costo annuale di emicizumab raggiungerebbe € 248.703 anziché € 267.844^b.

Lo scenario 1 (tabella 5) si fonda su un'articolata ipotesi (riduzione pari al 25% dei FVIII short-acting, stimata sulla base della variazione dei consumi dei medesimi nei primi 9 mesi del 2022 rispetto all'eguale intervallo temporale del 2021)⁴, con contestuale redistribuzione della medesima proporzione sui FVIII ricombinanti long-acting, coerentemente al relativo consumo registrato da questi ultimi nei primi 9 mesi del 2022. Tale approccio soddisfa una delle più rilevanti prescrizioni metodologiche dell'analisi di sensibilità, la quale impone ai ricercatori di giustificare le variazioni dei parametri (o delle variabili) utilizzati nell'analisi di base².

Data tale premessa, non si comprende l'abbandono di tale rigore a proposito del secondo scenario (tabella 6), nel quale gli Autori hanno, invece, elaborato ipotesi di crescente switch (dal 20% al 70%), dal trattamento con FVIII short e long-acting a emicizumab, non supportate da motivazioni teoriche o validazioni empiriche.

Inoltre, nel medesimo scenario, alle 35 nuove diagnosi, verosimilmente di età pediatrica, si attribuisce un peso corporeo pari a 70 kg. Tali ipotesi presentano distinte criticità.

Per quanto concerne i pazienti incidenti, nel 2021, nel nostro Paese si registravano 205.189 neonati di sesso maschile⁹. Considerando un'incidenza dell'emofilia A pari a 1/5000 nuovi nati di sesso maschile¹⁰, vi sarebbero 41 nuove diagnosi, il 47,9%^c delle quali classificabili come emofilia A grave e moderata con fenotipo emorragico grave^{11,12}, per un numero massi-

a 52 settimane: [(1,5 mg × 70 kg × 52 settimane) × € 45,55]=€ 248.703. La posologia di (1,5 mg × 70 kg × 52 settimane) corrisponde al trattamento di mantenimento. Per inciso, si osserva che il costo al mg di € 45,55 per emicizumab deriva dal prezzo ex-factory, detratte le riduzioni del 5% + 5% di legge⁸ e lo sconto confidenziale, e aggiunta l'Iva⁶.

^c In Italia, il 43,8% (1801/4109) e il 13,6% (558/4109) dei pazienti con emofilia A sono affetti, rispettivamente, da una forma severa e moderata di malattia¹¹. Inoltre, il 30% dei pazienti con emofilia A moderata, pari al (13,6% × 30%)=4,1%, presenta un fenotipo emorragico severo¹², indicazione per la quale emicizumab ha recentemente ottenuto l'approvazione da parte dall'Agenzia europea dei medicinali¹³. Pertanto, il (43,8%+4,1%)=47,9% dei pazienti incidenti risulterà eleggibile al trattamento con emicizumab.

^a Nel presente contributo si assume l'equivalenza tecnica, non sempre verificata, tra i termini costo e spesa³.

^b Tale importo deriva dal seguente calcolo, riferito a qualsiasi anno successivo a quello di inizio della profilassi, ipotizzato di durata pari

mo di 20 (anziché 35) nuovi pazienti eleggibili a emicizumab.

Un ulteriore elemento di sovrastima della spesa attribuita a emicizumab è rappresentato dall'implausibile valore ponderale riferito a un paziente pediatrico affetto da emofilia A di età non maggiore di 2 anni, entro i quali la profilassi dovrebbe avere inizio¹². Infatti, pur impiegando il 97° percentile delle curve di crescita, il peso corporeo per paziente pediatrico in oggetto non risulta superiore a 15 kg¹⁴. Pertanto, date tali considerazioni, la spesa per emicizumab sarebbe pari a € 57.393/nuovo paziente^d, per un totale di € 1.147.860 calcolato sui 20 pazienti incidenti, pari a circa il 12% dell'importo di € 9.374.553 riportato dagli Autori (tabella 6).

Nonostante la scelta di applicare indistintamente a tutti i pazienti un peso corporeo pari a 70 kg sia lodevolmente rammentata tra i limiti dello studio, si osserva che, solitamente, questi ultimi attengono a caratteristiche dell'oggetto della ricerca al di fuori del controllo degli Autori¹³. Nel caso in questione, pare invece trattarsi di deliberate delimitazioni dello studio¹⁵, poiché il peso corporeo medio di un paziente pediatrico risulta di agevole riscontro in letteratura¹⁴.

In conclusione, pur concordando con gli Autori su possibili scenari caratterizzati dalla presenza di nuovi farmaci rivolti ai pazienti affetti da emofilia A nel nostro Paese, si auspica che successivi progetti di ricerca includano, nella comparazione di tali molecole, non solo i costi, ma anche gli effetti sulla salute dei pazienti mediante valutazioni economiche dei programmi sanitari complete², quali le analisi costo-efficacia e costo-utilità².

Conflitto di interessi: l'autore ha ricevuto da Roche SpA un finanziamento di ricerca non condizionato per la realizzazione di un'analisi economico-sanitaria relativa al mercato italiano dell'emofilia A.

Bibliografia

1. Marano G, Da Cas R, Zito S, et al. Terapia dell'emofilia A: spesa e consumo per l'anno 2022 e scenari di spesa futura. *Recenti Prog Med* 2023; 114: 268-76.

^d Tale importo deriva dal seguente calcolo, riferito all'anno di inizio della profilassi, ipotizzato di durata pari a 52 settimane: $[(3 \text{ mg} \times 15 \text{ kg} \times 4 \text{ settimane}) + (1,5 \text{ mg} \times 15 \text{ kg} \times 48 \text{ settimane}) \times € 45,55]$. Le posologie di $(3 \text{ mg} \times 15 \text{ kg} \times 4 \text{ settimane})$ e di $(1,5 \text{ mg} \times 15 \text{ kg} \times 48 \text{ settimane})$ corrispondono, rispettivamente, alle dosi di carico e di mantenimento.

2. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015; pp. 5-10, 22, 24-25, 58.
3. World Health Organization [Internet]. Defined Daily Dose (DDD). Definition and general considerations. Disponibile presso: <https://bit.ly/3WgU87f> [ultimo aggiornamento: 11 maggio 2023; ultimo accesso: 12 maggio 2023].
4. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022; pp. 126, 408, 410.
5. Vanara F. Il nuovo sistema di finanziamento del servizio sanitario nazionale. Roma: Aracne Editrice, 1995; pp. 18-19.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 21 febbraio 2020. Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Hemlibra». (Determina n. 206/2020). (20A01588). Roma: Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 2020; n. 71: pp. 26-28.
7. World Health Organization [Internet]. B02BD Blood coagulation factors. Disponibile presso: <https://bit.ly/3M7XViE> [ultimo aggiornamento: 23 gennaio 2023; ultimo accesso: 12 maggio 2023].
8. Agenzia Italiana Del Farmaco. Determinazione 27 settembre 2006. Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata. Roma: Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 2006; n. 227: pp. 1-2.
9. Sistema Statistico Nazionale - Istituto Nazionale di Statistica [Internet]. Iscritti in anagrafe per nascita. Tavola 1.13 Nati per sesso e provincia - Anno di nascita 2021. Disponibile presso: <https://bit.ly/41MR8kf> [ultimo aggiornamento: 7 aprile 2023; ultimo accesso: 12 maggio 2023].
10. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 (Suppl 6): 1-158.
11. Abbonizio F, Arcieri R, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), Giampaolo A. Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2021. (Rapporti ISTISAN 21/15).
12. Castaman G, Peyvandi F, De Cristofaro R, et al. Mild and moderate hemophilia A: neglected conditions, still with unmet needs. *J Clin Med* 2023; 12: 1368.
13. European Medicine Agency [Internet]. Assessment report. Hemlibra. International non-proprietary name: emicizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004406/II/0027. Disponibile presso: <https://bit.ly/458dEa1> [ultimo aggiornamento: 6 marzo 2023; ultimo accesso: 12 maggio 2023].
14. World Health Organization [Internet]. Weight-for-age boys 6 months to 2 years (percentiles). Disponibile presso: <https://bit.ly/3pP2CGL> [ultimo aggiornamento: non disponibile; ultimo accesso: 12 maggio 2023].
15. Ross PT, Bibler Zaidi NL. Limited by our limitations. *Percept Med Educ* 2019; 8: 261-4.