

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di ricerca in Sanità Pubblica ciclo XXXV

Curriculum in Ricerca e Valutazione sui Servizi e sulle Tecnologie sanitarie

VALUTAZIONI ECONOMICHE A SUPPORTO DEI PROCESSI DI VALUTAZIONE DI FARMACI PER MALATTIE RARE IN ITALIA: IL CASO DELL'ATROFIA MUSCOLARE SPINALE

Ferrario Matteo

matricola 854576

Tutor: Prof Lorenzo Mantovani

Co-tutore: Prof Paolo Angelo Cortesi

Supervisor: Dr Giovanni Giuliani

Coordinatore: Prof Guido Grassi

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

Capitolo 1. Introduzione	pag 4
1.1 Valutazioni economiche in sanità	
1.2 Modelli decisionali	
1.3 Processi di valutazione dei farmaci in Italia	
1.4 Malattie rare e atrofia muscolare spinale	
Capitolo 2. Obiettivi e Metodi	pag 23
2.1 Obiettivi	
2.2. Materiali e metodi	
2.2.1 Modello di costo - utilità SMA 1	
2.2.2 Modello di costo – minimizzazione SMA 2/3	
2.2.3 Modello di impatto sul budget	
Capitolo 3. Risultati	pag 43
3.1 Analisi costo – utilità SMA 1	
3.2 Analisi costo – minimizzazione SMA 2/3	
3.3. Analisi di impatto sul budget	
3.4 Sintesi dei risultati	
Capitolo 4. Discussione	pag 60
Capitolo 5. Bibliografia	pag 63

1. Introduzione

1.1 Valutazioni economiche in sanità

Con il termine valutazione economica in sanità si intende l'analisi comparativa di due o più alternative in termini di costi e conseguenze sullo stato di salute, che può essere applicata a diverse tipologie di intervento sanitario (farmaci, dispositivi medici, apparecchiature, programmi sanitari quali screening, procedure) (Drummond 2015).

Nel settore sanitario scelte di carattere allocativo sono particolarmente complesse in quanto influenzate da fattori di ordine storico, culturale, sociale, economico, istituzionale ed organizzativo.

Con la crescente introduzione di tecnologie sanitarie e l'invecchiamento della popolazione, l'efficienza nella allocazione delle risorse (scarse) è diventata sempre più stringente e quindi si è cominciata ad avvertire la necessità di affiancare a considerazioni cliniche anche un giudizio di natura economica capace di orientare la scelta tra tutte le alternative a disposizione verso quella complessivamente più vantaggiosa (Torbica 2020).

In questo contesto, la valutazione economica può costituire uno strumento utile, non esclusivo, per orientare razionalmente la soluzione di specifici problemi di scelta tra le alternative disponibili, sia nell'ambito di scelte di carattere macroeconomico (es quante risorse destinare alla Sanità piuttosto che ad altri comparti) che nel caso di ambiti specifici, quali l'introduzione di una nuova tecnologia sul mercato che si aggiunge o si sostituisce al mix di soluzioni già disponibili (Torbica 2020).

Sulla base delle dimensioni sopra riportate (costi e conseguenze; analisi comparativa), si possono distinguere e classificare le principali tipologie di studio presenti in letteratura. A tal proposito è stata sviluppata una matrice a sei caselle in cui sono inserite le diverse situazioni valutative (Drummond 2015).

Tabella 1. Tipologie di valutazione economica (Drummond 2015)

SI ESAMINANO CONGIUNTAMENTE COSTI E CONSEGUENZE DI CIASCUNA ALTERNATIVA?			
		No	Si
		Solo conseguenze	Solo costi
No	1A Valutazione parziale	1B	2 Valutazione parziale
	Descrizione dei risultati prodotti	Descrizione dei costi	Descrizione dei costi/risultati prodotti
Si	3A Valutazione parziale	3B	4 Valutazione economica completa
	Valutazione d'efficacia	Analisi dei costi	<ul style="list-style-type: none"> • Minimizzazione dei costi • Analisi costi-efficacia • Analisi costi-utilità • Analisi costi-benefici

Nelle caselle 1A,1B e 2 non si effettua un confronto tra alternative e si parla quindi di analisi descrittive:

- 1A → si valutano solo i risultati prodotti da un singolo intervento sanitario (es studio clinico single arm);
- 1B → si valutano solo i costi prodotti da un singolo intervento sanitario (es studi di costo sociale di patologia);
- 2 → si valutano sia costi che benefici del singolo intervento sanitario (analisi costo/conseguenze).

Nelle caselle 3A si valutano in modo comparativo due interventi sanitari senza valutarne i costi (es studi clinici randomizzati controllati), mentre viceversa nella 3B si considerano solo i costi il confronto dei costi di diverse tecnologie.

Nessuna delle valutazioni finora descritte è da considerare come una valutazione economica completa in quanto non soddisfa le due condizioni di presenza di una analisi comparativa e di valutazione sia di costi che di conseguenze. Solo quelle che ricadono nel quarto quadrante possono considerarsi tecniche di valutazione economica complete.

All'interno di queste ultime (caselle 4), la natura delle conseguenze prese in esame può variare notevolmente e porta a 4 diverse tipologie di analisi:

- analisi minimizzazione dei costi (AMC) → si basa sul confronto dei soli costi di interventi alternativi, in considerazione del fatto che le conseguenze risultano essere equivalenti sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. Il campo di applicazione della AMC resta piuttosto limitato in quanto raramente forme alternative di intervento producono risultati complessivi totalmente assimilabili tra loro;

- analisi costo-efficacia (ACE) → si tratta di una tecnica di analisi che prende in considerazione da un lato i costi degli interventi alternativi oggetto di indagine (costi espressi in moneta), dall'altro i risultati, espressi in termini fisici, quali ad esempio gli anni di vita guadagnati. Le misure di efficacia utilizzate devono essere perlopiù riferite ad un outcome finale, come ad esempio la sopravvivenza, piuttosto che outcome intermedi (es la sopravvivenza libera da progressione in ambito oncologico). Questo aspetto è particolarmente rilevante e talvolta critico al fine dell'effettuazione di questa valutazione in quanto non sempre è disponibile dai trial clinici l'evidenza di outcome finale e pertanto è necessario trovare delle modalità che collegano outcome intermedi a finali (es. estrapolazioni statistiche per la coda delle curve di sopravvivenza, modelli epidemiologici). Sebbene vi siano numerosi studi di costo-efficacia pubblicati in letteratura, esistono diverse limitazioni tra cui la principale è legata al fatto che considerare la sola sopravvivenza è spesso limitante in quanto non permette di valorizzare altre dimensioni che non necessariamente impattano su tale aspetto ma impattano invece su altri aspetti quale ad esempio la qualità di vita;
- analisi costo-utilità (ACU) → si tratta di una analisi che confronta sia i costi di interventi sanitari diversi (espressi in moneta) sia i risultati espressi introducendo il concetto di utilità, che fa riferimento in termini generali alle preferenze, a livello individuale o collettivo, nei confronti di un insieme di esiti che riguardano lo stato di salute. La valutazione dell'utilità è considerata una tecnica che permette di ponderare i risultati di un determinato intervento utilizzando la qualità della vita. L'indicatore di outcome più utilizzato in tal senso è il QALY (anni di vita ponderati per la loro qualità). L'utilizzo del costo/QALY trova un ambito di applicazione piuttosto esteso sia a livello scientifico che come strumento di diverse agenzie di Health Technology Assessment (HTA), come ad esempio il NICE, che lo utilizza come analisi dirimente rispetto alle decisioni di accesso di nuove tecnologie sanitarie a carico del Servizio Sanitario, in funzione del rispetto o meno di specifiche soglie di accettabilità definite;
- analisi costo-beneficio (ACB) → si tratta di una analisi comparativa che valuta sia i costi che le conseguenze in termini monetari. Il risultato di tali analisi può essere costituito o da un rapporto tra i costi e i benefici, entrambi espressi in termini monetari, o dalla semplice somma che rappresenti il beneficio (o la perdita) netto di un programma rispetto all'altro. I vantaggi monetari di un dato intervento sono rappresentati sia dai costi futuri che l'intervento permette di evitare, sia dal tempo di attività lavorativa recuperato sempre grazie all'intervento (secondo tecniche di willingness to pay ad esempio). Tra i principali ambiti di applicazione vi sono quei casi in cui si rende necessario confrontare programmi che producono esiti totalmente diversi (es screening cardiovascolare per ridurre mortalità vs campagna vaccinale anti-influenza per ridurre giorni di inattività lavorativa) o addirittura per supportare decisioni di finanziamento alternativo tra programmi in ambito sanitario e non sanitario. Complessivamente però, tale analisi trova scarsa applicazione in ambito sanitario per

diversi motivi tra cui la difficoltà di trasformare esiti di salute in outcome monetari (Drummond 2015).

Tabella 2. Descrizione delle tipologie di valutazione economica completa (Drummond 2015)

TIPO DI ANALISI	STIMA/VALUTAZIONE DEI COSTI PER ENTRAMBE LE ALTERNATIVE	IDENTIFICAZIONE DELLE CONSEGUENZE	STIMA/VALUTAZIONE DELLE CONSEGUENZE
Analisi di minimizzazione dei costi	Unità monetarie	Identiche sotto tutti gli aspetti rilevanti	Assente
Analisi costi-efficacia	Unità monetarie	Un unico risultato rilevante, presente in entrambe le alternative, raggiungibile in grado diverso	Unità di misura fisiche (ad es. anni di vita guadagnati, giorni di infermità evitati, riduzione della pressione sanguigna, ecc.)
Analisi costi-utilità	Unità monetarie	Uno o più effetti, non necessariamente comuni ad entrambe le alternative	Anni di salute o, più spesso, QALY (quality-adjusted life-years)
Analisi costi-benefici	Unità monetarie	Uno o più effetti, non necessariamente comuni ad entrambe le alternative	Unità monetarie

In aggiunta alle analisi sopra menzionate, si ritiene importante introdurre anche l'analisi di impatto sul budget, o budget impact analysis (BIA), che, in senso lato, può rientrare all'interno della categoria 3B, ossia in valutazioni comparative che non considerano valutazioni sulle conseguenze ma solo sui costi complessivi della popolazione target al nuovo intervento e dove il confronto avviene tra due scenari, uno in cui si simula l'ingresso della nuova tecnologia e l'altro in cui la tecnologia non è presente. La differenza dei costi tra i due scenari è definita come impatto sul budget; laddove positivo ciò implica un incremento di costi a seguito introduzione nuovo intervento mentre laddove negativo indica un risparmio stimato. Alla luce della sua logica strettamente finanziaria, della complessiva semplicità di adozione e delle implicazioni immediate di sostenibilità economica, è un tipo di analisi che è spesso raccomandata ed utilizzata nell'ambito dei processi di HTA come complementare alle valutazioni di costo-efficacia/utilità, più indicate per definire il l'efficienza allocativa ed il "value for money" di un nuovo intervento (Sullivan 2014).

Indipendentemente dalla tipologia di analisi, si distinguono diverse categorie di costi che ricorrono nei programmi sanitari, ossia quelli generati dall'utilizzo delle risorse nel settore sanitario, delle risorse proprie del malato e dei suoi familiari e delle risorse provenienti da altri settori (Drummond 2015).

In funzione della prospettiva con cui si effettua la valutazione devono pertanto essere inclusi o escluse alcune categorie di costo; ad esempio la prospettiva del settore sanitario includerà solo quei costi direttamente imputabili allo stesso, quali ricoveri ospedalieri, prestazioni ambulatoriali, farmaci a carico SSN, mentre non considererà costi di trasporto a carico delle famiglie per raggiungere i centri ospedalieri. Viceversa, se si considera la prospettiva sociale, allora sia i costi di pertinenza SSN, sia i costi a carico delle famiglie che le

perdite di produttività debbono essere considerate. La prospettiva da adottare è dunque un elemento fondamentale da definire a monte della valutazione economica (Drummond 2015).

Generalmente, le valutazioni di costo-efficacia/utilità possono avere una prospettiva ampia (sociale) poiché devono riflettere il “valore” di una tecnologia in senso complessivo, mentre le analisi di impatto sul budget devono mantenere una prospettiva del settore sanitario (Torbica 2020).

L’interpretazione dei risultati delle analisi di costo-efficacia/utilità passa dalla lettura dei costi totali e dall’efficacia totale generati dai due programmi alternativi, come rappresentato di seguito. Se un programma è meno costoso e più efficace si definisce cost-saving o dominante (e se ne raccomanda l’immediata adozione); se un programma è più costoso e meno efficace, si definisce dominato (e non se ne raccomanda l’adozione); se un programma è più costoso e più efficace (scenario più probabile), si calcola il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) o di costo-utilità (ICUR). In questo caso l’accettabilità o meno del nuovo intervento dipende da dei valori soglia implicitamente o esplicitamente utilizzati in vari sistemi sanitari (25-40.000 € per QALY guadagnato) (McCabe et al 2008).

Tabella 3. Interpretazione di una analisi costo-efficacia

Confronto tra costi	Confronto tra efficacia	Scelta
$C_A = > C_B$	$E_A < E_B$	Dominanza: si mantiene il programma B (il programma gold standard)
$C_A < = C_B$	$E_A > E_B$	Cost-saving: si adotta il programma innovativo A
$C_A > C_B$	$E_A > E_B$	Si calcola il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER)

$C_A - C_B$
 $E_A - E_B$

Per quanto riguarda le analisi di impatto sul budget, i risultati si utilizzano al fine di valutare la sostenibilità economica della nuova tecnologia, andando a stimare le risorse incremental, laddove necessarie, che servono per renderlo effettivamente disponibile. Tale analisi è altresì utile, nell’impossibilità di incremento dei budget di spesa, per indirizzare decisioni di prioritizzazione dell’accesso al trattamento in talune fasce di popolazione (Sullivan 2014).

Ai fini di una corretta valutazione da parte dei decision makers, le due tipologie di analisi (BIA e ACE/ACU) dovrebbero essere considerate come complementari, in quanto entrambe informative per aspetti diversi. Il caso storicamente esemplificativo di ciò è quello dei farmaci per l’epatite C in cui, a fronte di evidenze di costo-efficacia/utilità molto positive, il farmaco ha avuto un accesso dilazionato nel tempo a seconda della severità delle fasce di popolazione affetta dalla patologia.

Tabella 4. Complementarietà BIA e ACE/ACU

	<u>BIA</u>	<u>ACE/ACU</u>
<u>Scopo</u>	Stima dell'impatto finanziario legato ad una specifica scelta	Valutazione di costi e conseguenze di alternative
<u>Principio</u>	Sostenibilità economica	Efficienza allocativa
<u>Efficacia clinica</u>	Esclusa	Inclusa
<u>Prospettiva</u>	Settore sanitario (ristretta)	Società (ampia)
<u>Analisi dei costi</u>	Costi potenziali (sorgenti ed evitati)	Diretti, sanitari e non sanitari, perdite di produttività
<u>Orizzonte temporale</u>	Breve-Medio periodo (1-5 anni)	Lungo periodo (life-time)

1.2 Modelli decisionali

Le valutazioni economiche complete sono tipicamente basate su modelli decisionali e ciò avviene per vari motivi:

- è spesso necessario confrontare tutte le alternative rilevanti e non sempre sono disponibili evidenze da singoli studi che considerano tutte le opzioni di interesse;
- coerentemente ai principi di evidence based medicine (EBM), tutta l'evidenza disponibile deve essere considerata ed utilizzata per prendere decisioni ed il modello è il modo che permette di sintetizzarla;
- sono sempre necessari dati integrativi rispetto a quelli clinici (impiego di risorse, qualità di vita, costi, ecc) che solo raramente sono presenti nei trial e che possono derivare da fonti diverse;
- è spesso necessario, principalmente nell'ambito di valutazioni economiche complete, mettere in relazione outcome intermedi con outcome finali e ciò richiede l'utilizzo di modelli per stimare l'impatto a lungo termine sul decorso della patologia. (Drummond 2015)

Per tutti questi motivi i modelli decisionali hanno trovato ampio spazio nelle valutazioni economiche a supporto dei processi di valutazione delle tecnologie sanitarie.

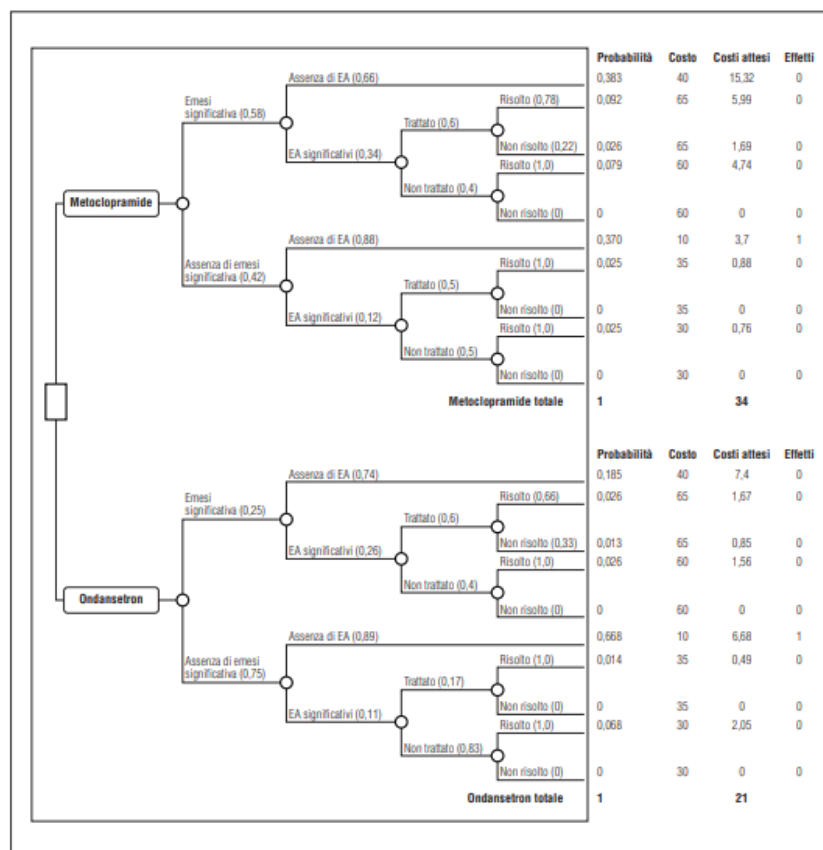
A tal proposito, cinque sono gli elementi da tenere in considerazione quando ci si avvicina alla realizzazione di un modello:

1. Struttura → un modello analitico deve avere una struttura che rifletta in maniera appropriata tutti i possibili esiti che potrebbero aver luogo sulle condizioni del paziente, in termini di storia naturale della malattia e di modifiche nella stessa a seguito dell'implementazione di vari trattamenti;
2. Evidenza → il modello decisionale deve essere popolato con una base informativa coerente con il problema che si propone di risolvere;
3. Valutazione → il modello deve essere in grado di tradurre i parametri con cui è popolato in informazione relativa ai costi ed alle conseguenze di opzioni alternative;
4. Incertezza e variabilità → il modello deve essere in grado di valutare i differenti tipi di incertezza relativa ai risultati dell'analisi (analisi di sensitività);
5. Sviluppi di ricerca futuri → la valutazione dell'incertezza del modello dovrebbe essere la chiave per individuare i punti di debolezza del modello che sono da considerare come una priorità per studi da condurre (Drummond 2015).

Per quanto riguarda la struttura, le principali tipologie di modelli descritti in letteratura sono gli alberi decisionali e i modelli di Markov.

Gli alberi decisionali si basano su una serie di nodi decisionali e percorsi che descrivono l'effetto di terapie alternative. I percorsi si snodano lungo una serie di «rami», ciascuno dei quali rappresenta degli eventi determinati che potrebbero verificarsi. La probabilità dell'evento è rappresentata in termini di probabilità del ramo. Ogni percorso dell'albero decisionale presenta dei costi associati ad esso. Il costo atteso finale per i due trattamenti viene calcolato ponderando il costo di ciascun percorso con la rispettiva probabilità, e poi sommando i valori così ottenuti per tutti i percorsi (Drummond 2015).

Figura 1. Esempio di albero decisionale



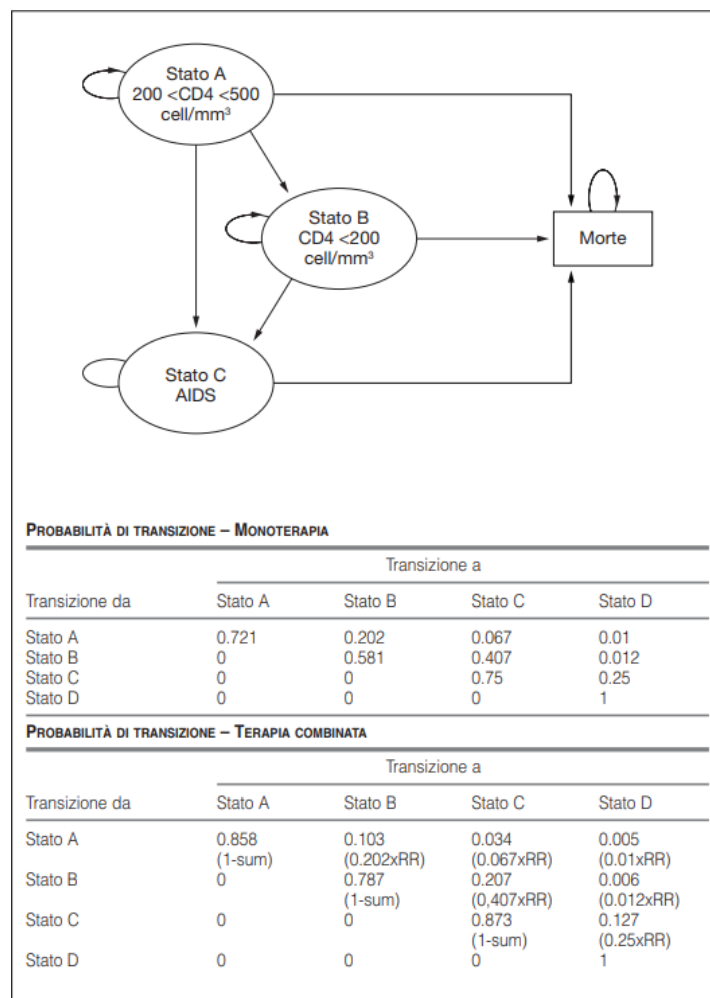
Sebbene abbiano trovato ampia applicazione, gli alberi decisionali presentano notevoli limitazioni, sia dal punto di vista della capacità di descrivere fenomeni complessi e cronici che per l'impossibilità di contemplare la dimensione temporale in maniera esaustiva (Drummond 2015).

I modelli di Markov si basano invece su una serie di possibili stati di salute in cui un paziente può trovarsi in un certo intervallo temporale. Ciascuno stato nel modello ha un costo associato ad esso e, per i modelli costo-utilità, un valore di utilità. I pazienti passano da uno stato all'altro nell'ambito del modello secondo una serie di probabilità di transizione. La durata temporale lungo la quale un paziente medio occupa i vari stati del

modello sarà impiegata, nel momento in cui viene ponderata per il costo rilevante o per l'utilità, per calcolare i costi attesi e gli outcome di interesse (Drummond 2015).

Il calcolo dei costi attesi e dell'efficacia con un modello di Markov avviene similmente a quanto accade per un albero decisionale. In questo caso, però, anziché sommare i costi e gli effetti per ciascun percorso e ponderarli per le loro probabilità, come nel caso dell'albero decisionale (anche nel procedimento inverso in cui l'albero viene rovesciato), i costi e i valori attesi per ciascuno degli stati di Markov vengono ponderati in base al tempo che un paziente trascorre in quello stato. (Sonnenberg e Beck, 1993; Briggs e Sculpher, 1998)

Figura 2. Esempio di modello di Markov



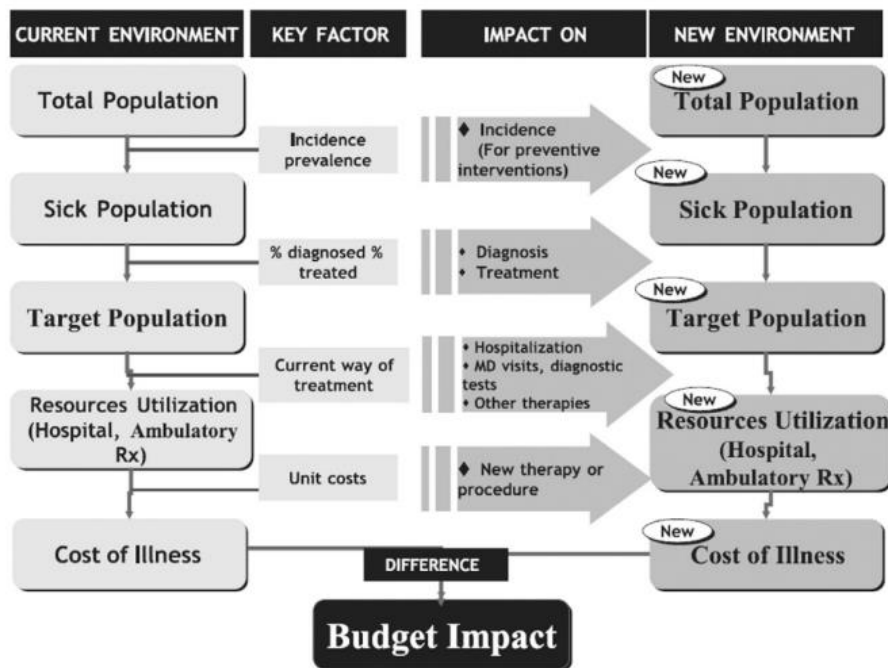
Il modello di Markov viene usato spesso negli ambiti in cui l'albero decisionale diventa poco maneggevole nella sua applicazione, tipicamente quando gli eventi possono verificarsi lungo un ampio orizzonte temporale. In alcune situazioni potrebbe essere opportuno combinare sia un albero decisionale che un modello di Markov.

Ulteriori approcci rispetto ad alberi decisionali o modelli di Markov (modelli di coorte) sono i modelli individuali, quali i modelli di «micro simulazione». Tali modelli sono finalizzati a tracciare il procedere dei

singoli pazienti lungo determinati stati e consentono loro di accumulare costi e benefici nel tempo, offrendo maggiore flessibilità rispetto al decorso dei singoli pazienti, seppur al contempo richiedono input di dati molto dettagliati e sono particolarmente complessi. (Drummond 2015)

In merito invece ai modelli di impatto sul budget, la struttura di calcolo per una BIA può essere un semplice “cost calculator” programmato in un foglio di calcolo (es Excel); tale approccio rappresenta l'opzione preferita dai decision maker per la sua facilità di comprensione ed utilizzo. Nei casi in cui modifiche nella dimensione della popolazione eleggibile, nel mix di gravità della malattia o dei pattern di trattamento non possano essere catturate in modo credibile direttamente utilizzando l’approccio “cost calculator”, un modello di coorte specifico di patologia o un modello di simulazione individuale può essere programmato per confrontare i costi tra il mix di trattamento attuale e futuro per la popolazione eleggibile, conteggiando adeguatamente coloro che entrano ed escono dalla popolazione target nel tempo (Sullivan 2014).

Figura 3. Struttura di un modello di impatto sul budget



1.3 Processi di valutazione dei farmaci in Italia

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) rappresenta uno degli ultimi esempi di sistema universalistico.

In tale contesto, la presenza dello SSN come soggetto pagatore e regolatore a tutela dei cittadini, ha un importante ruolo in due specifiche attività in materia di farmaci:

- l'esigenza di controllare la composizione della domanda di rimborsabilità e di definizione del prezzo;
- la necessità di regolare l'offerta nelle varie fasi di ricerca, sperimentazione, sviluppo, produzione, promozione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

Le prime due attività sono rivolte al controllo della spesa farmaceutica pubblica, con conseguenti impatti sulla domanda di prodotti medicinali. L'intervento regolatore dello SSN e la struttura oligopolistica di molti mercati farmaceutici consentono alle imprese del settore di fissare prezzi secondo regole diverse da quelle dettate dalla libera concorrenza (AIFA website).

Nello specifico, in Italia, la richiesta di rimborsabilità di un nuovo medicinale avviene previa presentazione, da parte dell'Azienda Farmaceutica, di una istanza corredata da apposita documentazione, o Dossier, da cui emergano:

- a) l'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato, tenendo in considerazione le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale;
- b) le valutazioni economiche che permettano di valutare la sostenibilità ed il *value for money* della terapia;
- c) la stima delle quote annue di mercato acquisibili e dei fatturati attesi;
- d) l'autocertificazione attestante la capacità produttiva e di gestione di possibili imprevisti a previsione di eventuali rischi;
- e) la quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco;
- f) Ogni altra informazione che possa risultare utile ai fini della negoziazione, ivi incluso lo status brevettuale del medicinale.

Il prezzo e la rimborsabilità del farmaco vengono stabiliti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed in particolare dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) e dal Comitato Prezzo e Rimborso (CPR) a conclusione di una fase negoziale con l'Azienda Farmaceutica, seguendo il più possibile il principio del *value based pricing*, in cui il valore (economico) di un farmaco è identificato sulla base della magnitudine del beneficio clinico

aggiuntivo rispetto alle alternative misurato su outcome rilevanti e sulla base di dimensioni di costo-efficacia e sostenibilità. Pertanto, in questo scenario, secondo l'AIFA *“le valutazioni economiche rappresentano uno strumento per definire il valore di un medicinale in termini di costo-opportunità, dal punto di vista del paziente, del SSN e della società nel suo complesso”* (AIFA website).

Il concetto di costo-efficacia e di sostenibilità nell'ambito della negoziazione del prezzo e della rimborsabilità dei medicinali a carico del SSN venne inizialmente introdotto il 30 gennaio 1997 con la Deliberazione CIPE n.5 e richiamato dalla Deliberazione CIPE n.3 del 1° febbraio 2001. A fronte di questo primo importante aspetto legislativo, le valutazioni economiche hanno acquisito una maggiore rilevanza nell'attività istruttoria e di negoziazione del prezzo dei medicinali solo a seguito di ulteriori azioni normative, tra cui l'adozione da parte di AIFA del nuovo regolamento di organizzazione, funzionamento e ordinamento del personale (Deliberazione del CdA 8 aprile 2016) che prevedeva l'inserimento nell'organigramma dell'Agenzia dell'Ufficio Valutazioni Economiche, e la recente pubblicazione delle nuove Linee Guida per la compilazione del Dossier, che prevedono una sezione specificamente dedicata agli studi di valutazione economica presentati a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo.

Le nuove Linee Guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo costituiscono una parte integrante della determinazione prevista dall'art. 2, comma 1, del D.M. 2 agosto 2019 (GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020).

Le Linee Guida chiariscono nel dettaglio, per ognuna delle sezioni previste nello schema del dossier sotto descritto, quali sono le informazioni che l'AIFA ritiene necessario acquisire ai sensi di quanto disposto in via generale dal Decreto, fornendo chiarimenti di carattere metodologico e indicando gli standard internazionali ai quali le Aziende devono attenersi in primo prevedendo le varie tipologie negoziali.

Con il Decreto Ministeriale (D.M.) del 2 agosto 2019, le valutazioni economiche nelle nuove Linee Guida AIFA sono state ben stabilite e definite. Tale decreto con la nuova struttura del dossier di prezzo e rimborso ha modificato parzialmente ciò che era stato definito e stabilito per il Capitolo 9 nella delibera CIPE 3/2001.

In tutti i casi in cui siano condotte e fornite analisi, queste devono conformarsi alle indicazioni contenute nella sezione E e nell'Appendice 2 del dossier prezzo e rimborso (P&R); inoltre, dati e i modelli utilizzati andranno resi contestualmente disponibili in formato Excel o TreeAge, modificabili nei parametri chiave, così come precedentemente richiesto nelle Linee guida per la compilazione del Capitolo 9, in modo da consentire agli uffici competenti di AIFA di procedere alle opportune verifiche a fini istruttori per le Commissioni CTS/CPR.

La presentazione dell'analisi di impatto sul budget e delle valutazioni economiche sono espressamente richieste esclusivamente per i nuovi medicinali, per farmaci orfani e/o per nuove indicazioni terapeutiche di principi attivi coperti da brevetto già commercializzati. Per la valutazione del potenziale impatto del Prodotto

in termini finanziari, si richiede un confronto tra l'insieme dei trattamenti presenti nello scenario corrente (in assenza del Prodotto), con il nuovo scenario di trattamento, nel quale il Prodotto viene progressivamente inserito nel mercato, con effetto complementare o sostitutivo rispetto all'insieme esistente. Anche in questo caso, lo scenario 1, senza il Prodotto, e lo scenario 2, con il Prodotto, riprendono le stesse condizioni da precedentemente enunciate nel dossier come emanato nel Capitolo 9 della delibera CIPE 3/2001.

Le analisi economico-sanitarie assumono particolare rilievo ai fini dell'attività negoziale condotta dal CPR con le aziende farmaceutiche, in particolare nel caso di medicinali che risultassero innovativi rispetto ai trattamenti già disponibili e nel caso di medicinali orfani per il trattamento di malattie rare. A tal fine, l'AIFA elabora pareri di natura non obbligatoria e non vincolante per il CPR, che costituiscono uno strumento di supporto nel processo decisionale di definizione e rimborsabilità del prezzo di un farmaco.

L'attività istruttoria prevede le seguenti fasi:

1. La valutazione critica degli studi economici presentati dalle aziende farmaceutiche all'interno del Dossier di Rimborsabilità e Prezzo;
2. La revisione del modello decisionale, laddove trasmesso dall'azienda in formato aperto e modificabile;
3. La revisione della letteratura per l'identificazione di ulteriori studi economici pubblicati relativi al contesto nazionale o internazionale;
4. L'identificazione delle raccomandazioni e decisioni assunte in altri Paesi relativamente al medicinale in domanda;
5. L'analisi dei costi di trattamento rispetto alle alternative terapeutiche e le valutazioni di impatto economico sul budget (BIA).

La valutazione critica degli studi farmacoeconomici presentati dalle aziende farmaceutiche viene effettuata verificando la conformità agli standard elaborati dalla Task Force dell'ISPOR per le analisi di costo-efficacia e di impatto sul budget (Husereau 2013; Sullivan 2014); inoltre, per la valutazione della qualità e della robustezza degli studi, AIFA si avvale di strumenti riconosciuti e validati a livello internazionale, quali ad esempio le check-list di Drummond et al. 2015 e di Philips et al., 2004.

1.4 Malattie rare e atrofia muscolare spinale

Le malattie rare sono un eterogeneo gruppo di patologie umane (circa 7.000-8.000) definite tali per la loro bassa diffusione nella popolazione (colpiscono non oltre 5 per 10.000 abitanti nell'Unione Europea). Nel loro insieme costituiscono un problema sanitario importante e coinvolgono milioni di persone in tutto il mondo. Nonostante la loro numerosità ed eterogeneità, le malattie rare sono accomunate da diversi aspetti che includono: la difficoltà per il malato a ottenere una diagnosi appropriata e rapida, la rara disponibilità di cure risolutive, l'andamento della malattia spesso cronico-invalidante, il peso individuale, familiare e sociale rilevante (ISS website).

I farmaci per le malattie rare, pur offrendo spesso importanti benefici per la salute, continuano a sfidare i tradizionali processi di valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA), di rimborso e di determinazione dei prezzi in tutto il mondo. Date le piccole popolazioni di pazienti e l'eterogeneità della malattia, le prove a sostegno della loro efficacia clinica e costo-efficacia sono spesso limitate, portando a una significativa incertezza decisionale (Stafinski 2022).

Il dibattito rispetto all'utilità delle valutazioni economiche nell'ambito di farmaci orfani/per malattie rare è intenso; il processo per determinare il valore economico, l'entità della disponibilità di un nuovo farmaco e il livello di rimborso appropriato viene spesso affrontato conducendo un'analisi costo-efficacia (CEA) per determinare se vale la pena pagare il costo aggiuntivo associato a un nuovo farmaco dato il beneficio aggiuntivo che veicola (Postma 2022); valutazioni HTA nazionali dei trattamenti per condizioni ultra rare sono spesso gestite utilizzando metodi alternativi che possono includere soglie più elevate. Inoltre la valutazione del valore dei farmaci orfani dovrebbero cercare di incorporare la considerazione dei benefici più ampi per i pazienti, le famiglie e la società che possono maturano al di fuori del sistema sanitario (ICER 2022).

Nell'attuale prospettiva AIFA, le analisi economico-sanitarie assumono particolare rilievo ai fini dell'attività negoziale condotta dal CPR con le aziende farmaceutiche, in particolare nel caso di medicinali che risultassero innovativi rispetto ai trattamenti già disponibili e nel caso di medicinali orfani per il trattamento di malattie rare (AIFA website).

Nell'ambito delle malattie rare, l'atrofia muscolare spinale è stata recentemente oggetto di una rivoluzione terapeutica che ha portato notevoli benefici per i pazienti e ha messo i sistemi sanitari sotto pressione per garantire un accesso tempestivo e sostenibile. Risulta pertanto un ambito particolarmente interessante in cui valutare l'applicazione di quanto premesso sinora in termini teorici sulle valutazioni economiche, i modelli decisionali e l'impatto nei processi di valutazione dei farmaci.

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare autosomica recessiva rara, caratterizzata da atrofia muscolare progressiva e paralisi derivante dalla degenerazione dei motoneuroni nel midollo spinale (Feldkotter *et al.* 2002; Lunn e Wang 2008).

La SMA è la seconda condizione genetica più comune e la principale causa genetica di mortalità infantile, con un'incidenza stimata di 1 su 6.000/10.000 nascite e una frequenza di portatori di 1 su 35/50. (D'Amico *et al.* 2011; Markowitz *et al.* 2012; Verhaart *et al.* 2017b). La prevalenza stimata della malattia è di 1-2 casi ogni 100.000 persone per tutti i tipi di SMA (Verhaart *et al.* 2017b). Si stimano nel contesto italiano circa 1300 casi totali, con un tasso di incremento annuo atteso in funzione della maggiore sopravvivenza nella SMA 1 e della disponibilità di nuovi trattamenti.

La SMA è causata dalla perdita omozigote della funzione del gene del motoneurone 1 di sopravvivenza (SMN1) (Lefebvre *et al.* 1995). Un secondo gene centromerico adiacente, SMN2, è intatto in tutti i pazienti ma contiene una variazione di un singolo nucleotide nell'esone 7 che influenza un potenziatore di giunzione e determina l'esclusione dell'esone 7 nella maggior parte dei suoi trascritti, portando a una proteina SMN instabile che non può sostituire la funzione di SMN1 a figura intera.

In base all'età di insorgenza e alla gravità delle caratteristiche cliniche, la SMA può essere raggruppata in diversi tipi (tipo da 0 a IV). I bambini con SMA di tipo 0 nascono con contratture gravi e richiedono un supporto respiratorio immediato, non sviluppano capacità motorie e sopravvivono solo per poche settimane dopo la nascita. I bambini con SMA di tipo I diagnosticati entro i 6 mesi di età, hanno una grave debolezza muscolare e in genere non sopravvivono al secondo compleanno. I bambini con SMA di tipo II tipicamente diagnosticati tra i 6-18 mesi, non acquisiscono mai una deambulazione indipendente, ma possono sopravvivere fino all'età adulta. La SMA di tipo III è una condizione con insorgenza tra i 18 mesi e 18 anni; la maggior parte dei pazienti può camminare ma molti perdono tale capacità nel tempo. La SMA di tipo IV colpisce gli adulti ed è tipicamente associata solo a lieve compromissione motoria e ad una normale durata della vita. L'incidenza della SMA I è la più alta (60%) e di tipo II e III intorno al 39%. Il tipo 0 e IV sono molto rari (Butchbach 2016). I sintomi clinici della SMA includono generalmente debolezza e atrofia muscolare simmetrica, ipotonia, tremore alle dita e alle mani, fascicolazione dei muscoli della lingua, riflessi osteo-tendineo profondo ridotto o assente e complicanze correlate a debolezza muscolare, comprese contratture e scoliosi (Lunn e Wang 2008). Tali sintomi e le complicanze associate alla SMA hanno effetti negativi sulla vita quotidiana dei pazienti affetti da questa malattia e dei loro familiari. La SMA grava in modo significativo su pazienti, caregiver e servizi sanitari, e ha conseguenze a livello sociale ed economico (Klug 2016).

Le terapie di supporto per i pazienti con SMA includono assistenza respiratoria, nutrizionale e ortopedica, con un approccio multidisciplinare che è fondamentale nella gestione della malattia (Finkel *et al.* 2018; Mercuri *et al.* 2018b).

LA SMA è una malattia dal carico clinico-assistenziale devastante. Per i soggetti affetti dalle forme più severe è potenzialmente letale. Sono moltissimi i sintomi e le complicanze che possono avere effetti negativi sulla vita quotidiana dei pazienti con SMA (indipendentemente dal tipo) e dei loro familiari (Trundell 2019a). La debolezza muscolare e l'immobilità dei bambini con SMA di tipo 1 sono dolorosamente evidenti e spesso portano i genitori a cercare una diagnosi entro i primi 6 mesi di vita e i bambini a dipendere completamente

dai genitori stessi. Soprattutto per i bambini con SMA di tipo 1 regna il timore costante di complicanze respiratorie e la minaccia di morte imminente influisce non solo sulle cure mediche e sulla sopravvivenza, ma anche sulla qualità di vita dell'intera famiglia. In uno studio storico condotto in Germania, il 68% dei bambini con SMA di tipo 1 è deceduto prima del compimento del secondo anno, mentre l'82% è deceduto prima del quarto compleanno (Zerres 1995). Un'indagine condotta nel 2015 da SMA Europe, che ha analizzato 882 risposte di pazienti con SMA di tipo 2 o 3 o dei loro caregiver, ha evidenziato che i pazienti erano perlopiù (70,4%) non deambulanti, la maggior parte non riusciva a stare in piedi senza aiuto e più di 1 su 3 non riusciva a stare seduto senza aiuto (Roualt 2017). Dall'indagine è emerso anche che la maggior parte dei pazienti non era in grado di andare in bagno, vestirsi, lavarsi, girarsi nel letto o spazzolarsi i capelli senza aiuto, tutti fattori che secondo gli intervistati avevano un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti. Inoltre, quasi 1 paziente su 4 provenienti dall'Europa occidentale inclusi nello studio era sottoposto a ventilazione non invasiva per almeno 5 ore/giorno. SMA Europe ha condotto una seconda indagine nel 2019. Come nell'indagine precedente, i risultati hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti non era in grado di svolgere molte attività della vita quotidiana senza aiuto e che ciò aveva un impatto notevole sul loro benessere. È inoltre emerso che, in più del 75% dei partecipanti, la qualità di vita era fortemente condizionata da affaticamento, dolore e problemi psicologici (Gusset 2021).

I pazienti con SMA hanno il timore costante di perdere ulteriormente le proprie capacità funzionali; in particolare, la perdita della capacità di camminare è un evento chiave nella vita dei soggetti con SMA di tipo 3. Quando si perde la capacità di camminare, il mantenimento della funzionalità degli arti superiori è di importanza vitale per i pazienti, in quanto permette loro di preservare una certa indipendenza, in termini di cura personale e interazioni sociali, e di essere produttivi nello studio o sul lavoro (Mazzone 2011, Mazzone 2017).

La qualità di vita dei pazienti con SMA risulta alterata, soprattutto a causa della compromissione della salute fisica. Uno studio condotto negli USA volto a esaminare la fattibilità, l'affidabilità e la validità del PedsQL™ (176 bambini con SMA e i loro genitori hanno compilato le PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales e il PedsQL™ 3.0 Neuromuscular Module) nei pazienti con SMA ha evidenziato che l'HRQoL dei pazienti, valutata sia dai pazienti stessi sia dai caregiver, era significativamente inferiore a quella dei bambini senza SMA (Iannaccone 2009). In uno studio condotto in Spagna su pazienti con SMA (otto con SMA di tipo 1, 60 con SMA di tipo 2 e 13 con SMA di tipo 3), il punteggio medio *social tariff* dell'EQ-5D si è attestato a 0,16, contro un punteggio medio di 0,987 nella popolazione spagnola generale di età compresa tra 16 e 20 anni (stimato dalla Spanish Health Survey 2011-2012). Il punteggio medio nella scala analogica visiva dell'EQ-5D (in cui 0 corrisponde alle peggiori condizioni di salute immaginabili e 100 alle migliori condizioni di salute immaginabili) per i pazienti con SMA si è attestato a 54 (Lopez-Bastida 2017). Uno studio dell'HRQoL su pazienti con SMA e caregiver in Spagna ha evidenziato che i caregiver trascorrevano più di 8 ore al giorno a prestare assistenza ai bambini con SMA a causa delle limitazioni della funzionalità causate dalla malattia. Il carico assistenziale era

considerato da lieve a moderato in base a una valutazione effettuata tramite questionario. Quando controllati per età, i caregiver presentano una qualità di vita significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale, perlopiù attribuibile a fattori economici e alla mancanza di un sostegno adeguato. Il punteggio medio *social tariff* dell'EQ-5D per i caregiver si è attestato a 0,49, contro un punteggio medio di 0,959 nella popolazione spagnola generale appaiata per età (stimato dalla Spanish Health Survey 2011-2012). Per i caregiver, il punteggio medio nella scala analogica visiva dell'EQ-5D (0 = peggiori condizioni di salute immaginabili, 100 = migliori condizioni di salute immaginabili) si è attestato a 69 (Lopez-Bastida 2017). L'impatto della SMA sulla produttività e sull'HRQoL dei caregiver negli USA è stato ben documentato. In particolare, sono stati osservati un impatto finanziario significativo e, in alcune famiglie, la necessità per uno dei genitori di abbandonare il lavoro per occuparsi del figlio. Più di recente, un'indagine condotta negli USA che ha incluso 45 caregiver non retribuiti di pazienti con SMA (38% con SMA di tipo 1, 58% con SMA di tipo 2 e 4% con SMA di tipo 3) ha evidenziato che i caregiver trascorrevano mediamente 17 giorni lavorativi completi (136 ore) al mese a gestire nel complesso il trattamento, le cure e il supporto della persona affetta (Noone 2019). In uno studio volto a esaminare la misura in cui i pazienti con SMA e i loro caregiver riferiscono assenza dal lavoro, riduzione della produttività sul lavoro e riduzione della produttività nello svolgimento delle normali attività quotidiane, Cure SMA ha chiesto ai membri della propria comunità di rispondere al Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire. In media, i genitori di bambini con SMA (di tutti i tipi) hanno riferito assenteismo per il 15,4%, presenteismo per il 38,3%, perdita di produttività sul lavoro per il 43,9% e compromissione delle attività per il 51,9% a causa della SMA del figlio nei 7 giorni precedenti (Belter 2019). Essere il genitore o il caregiver di un bambino affetto da SMA può essere anche emotivamente difficile: gli effetti psicosociali connessi alla gestione della SMA sono vari e sostanziali, sia per chi soffre della malattia sia per i suoi familiari (Qian 2015).

Dal punto di vista economico, i pazienti con SMA registrano spese mediche significative ed un elevato utilizzo dei servizi sanitari. In uno studio condotto in Germania, i pazienti con SMA di tipo 1-3 (n = 189) di età compresa tra < 1 e 73 anni sono stati inclusi in un'analisi di costo della malattia. Nel 2013, il costo medio annuale della malattia è stato stimato in € 70.566 per paziente con SMA. Il costo più elevato è stato associato alla SMA di tipo 1 (€ 107.807 per paziente all'anno), mentre i costi più bassi sono stati associati alla SMA di tipo 2 (€ 90.267 per paziente all'anno) e 3 (€ 52.440 per paziente all'anno) (Klug 2016). Simili risultati sono emersi da una analisi relativa al contesto italiano (Belisari 2018).

Recentemente è stata raggiunta una svolta storica nel trattamento della SMA con vari approcci terapeutici che aumentano i livelli di proteina SMN funzionale. Negli ultimi anni, sono stati sviluppati diversi trattamenti potenziali molto promettenti per la condizione, e attualmente sono state approvate in Europa tre terapie specifiche per il trattamento dei pazienti (nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam).

Il primo trattamento a essere approvato per i pazienti con SMA è stato nusinersen, un oligonucleotide antisense modificato, che ha ricevuto l'approvazione regolatoria dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA)

in base ai risultati di due sperimentazioni di fase III: ENDEAR, che ha valutato la sua efficacia e la sua sicurezza in bambini con SMA di tipo 1 (Finkel *et al.* 2017), e CHERISH, che ha valutato la sua efficacia e la sua sicurezza in pazienti con SMA a esordio più tardivo (Mercuri *et al.* 2018a). Nusinersen prevede una somministrazione intratecale.

Nusinersen ha dimostrato di migliorare la funzione motoria in pazienti con SMA di tipo 1 e 2 fino a 12 anni di età rispetto al trattamento *sham* (Finkel *et al.* 2017; Mercuri *et al.* 2018a). Inoltre, nello studio ENDEAR, i bambini con SMA di tipo 1 trattati con nusinersen hanno evidenziato miglioramenti significativi della sopravvivenza libera da eventi e della sopravvivenza globale rispetto al gruppo di controllo sottoposto al trattamento *sham* (Finkel *et al.* 2017).

Onasemnogene abeparvovec-xioi è una terapia genica concepita per veicolare una copia funzionante del gene *SMN1* nei motoneuroni dei pazienti con SMA. Dopo una sperimentazione di fase I in pazienti con SMA di tipo 1 (START; NCT02122952), è stato valutato per i pazienti con SMA di tipo 1 che presentano una o due copie di *SMN2* in una sperimentazione di fase III (STRIVE; NCT03837184), nella quale sono stati soddisfatti entrambi gli endpoint coprimari di efficacia (sopravvivenza libera da eventi e mantenimento della posizione seduta per ≥ 30 secondi) (Novartis press release 2020). Nell'UE, onasemnogene abeparvovec-xioi ha ricevuto l'approvazione condizionata per il trattamento di pazienti con SMA con una mutazione biallelica del gene *SMN1* e una diagnosi clinica di SMA di tipo 1 o fino a tre copie del gene *SMN2*. L'approvazione copre i bambini affetti da SMA fino a 21 kg (EMA). A livello italiano tale terapia è rimborsata per pazienti SMA 1 con un peso inferiore a 13,5 Kg (AIFA).

Risdiplam è una piccola molecola, somministrabile come soluzione sistemica orale, modificatore di giunzione *SMN2* altamente selettivo che aumenta rapidamente i livelli di proteina SMN funzionale e supporta questo effetto a lungo termine in tutti i tipi di pazienti con SMA (Poirier 2018, Baranello 2021). Risdiplam si distribuisce uniformemente in tutte le parti del corpo, compreso il sistema nervoso centrale (SNC) attraversando la barriera emato-encefalica, e portando così ad un aumento della proteina SMN nel SNC e in tutto il corpo (Ravi 2021).

I dati clinici della Parte 2 dello studio FIREFISH dimostrano che quasi tutti i pazienti (35 su 41 [85,4%]) con SMA a esordio infantile trattati per almeno 12 mesi con risdiplam alla dose selezionata durante la Parte 1 dello studio erano in vita senza ventilazione permanente al Mese 12. Questo dato rappresenta uno scostamento significativo rispetto alla traiettoria prevista della sopravvivenza in storia naturale nella SMA a esordio infantile. Inoltre, una percentuale significativa di pazienti ha raggiunto le tappe fondamentali dello sviluppo motorio. Dodici pazienti su 41 (29,3%) erano in grado di stare seduti senza supporto per 5 secondi (l'endpoint primario dello studio), un risultato mai ottenuto negli studi sulla storia naturale in pazienti con SMA di tipo 1. L'intero corpus di evidenze dimostra inoltre miglioramenti significativi nelle diverse scale usate nello studio FIREFISH relative alle tappe fondamentali dello sviluppo motorio e alla funzione motoria, i quali confermano ulteriormente l'efficacia di risdiplam per il trattamento della SMA di tipo 1. In aggiunta, per

quanto riguarda la nutrizione, la percentuale di pazienti trattati con risdiplam in grado di alimentarsi per via orale e di deglutire a 12 mesi si è attestata rispettivamente all'89% ed al 95% dei pazienti in vita, rispetto alla storia naturale in cui pazienti con SMA 1 maggiori di 12 mesi richiedevano supporto nutrizionale. In termini di utilizzo delle risorse sanitarie, il 48,8% dei pazienti non aveva subito ricoveri ospedalieri a 12 mesi, con una media di 1,3 ospedalizzazioni/anno (90% CI: 1,02; 1,65) rispetto a dati di storia naturale che riportano un range di 4,2-7,6 ospedalizzazioni/anno per bambini con SMA di tipo 1 (Servais AAN 2020).

La Parte 2 dello studio SUNFISH in pazienti con SMA ad esordio tardivo ha soddisfatto l'endpoint primario, dimostrando che la variazione nella scala Motor Function Measure, versione a 32 item (MFM-32), dal basale a 12 mesi era significativamente superiore nei pazienti trattati con risdiplam rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con il placebo. Questo dato rappresenta un miglioramento clinicamente rilevante e si è mantenuto a 24 mesi. Gli esiti della valutazione MFM-32 sono avvalorati da risultati significativi nella valutazione della RULM, relativa alla funzionalità degli arti superiori. La variazione del punteggio RULM totale dal basale a 12 mesi nei pazienti trattati con risdiplam è risultata significativamente superiore a quella osservata nei pazienti trattati con il placebo.

In EU il farmaco ha ricevuto l'approvazione da parte di EMA il 26 marzo 2021 ed è stato rimborsato da AIFA a febbraio 2022.

2. Obiettivi e Metodi

2.1 Obiettivi

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di sviluppare ed utilizzare diverse tipologie di valutazioni economiche applicate alla SMA per il farmaco risdiplam, valutando sia gli aspetti metodologici sia i risvolti di utilità all'interno dei processi di valutazione dei farmaci in Italia.

Nello specifico sono state realizzate e presentate tre diverse analisi:

- una analisi di costo-utilità nell'ambito della SMA 1;
- una analisi di costo-minimizzazione nell'ambito della SMA 2/3;
- una analisi di impatto sul budget complessiva (SMA 1,2,3).

Al fine di realizzare tali analisi, sono stati sviluppati ex novo all'interno del percorso di dottorato executive tre diversi modelli matematici in Microsoft Excel, ciascuno dei quali è stato utilizzato a supporto del processo di rimborsabilità e di definizione del prezzo del farmaco.

I risultati che si riportano nel capitolo successivo sono quelle risultanti dall'effettivo esito del percorso di valutazione del medicinale in Italia e permettono pertanto di trarre alcune considerazioni rispetto all'impatto di tali analisi nei processi valutativi.

Nelle sezioni successive saranno pertanto descritte le metodologie utilizzate per lo sviluppo dei diversi modelli decisionali.

2.2 Materiali e metodi

2.2.1 Modello di costo-utilità in pazienti con SMA 1

L'obiettivo della presente valutazione economica è stato quello di condurre una analisi di costo utilità di risdiplam rispetto alla principale alternativa terapeutica, nusinersen, in pazienti con early onset SMA di tipo 1.

La scelta di sviluppare questa tipologia di modello origina dall'analisi delle evidenze cliniche di efficacia emerse dagli studi registrativi dei farmaci risdiplam e nusinersen. In assenza di evidenze comparative dirette, si è fatto riferimento ad una analisi di confronto indiretto con metodologia Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Nella SMA di tipo 1, gli studi su risdiplam e nusinersen hanno incluso popolazioni simili e pertanto è stato possibile effettuare il confronto indiretto. I risultati del confronto indiretto hanno riscontrato un miglioramento della sopravvivenza e della funzione motoria con risdiplam rispetto a nusinersen (Ribeiro VA 2022).

Alla luce di tali evidenze, si è ritenuto che una analisi di costo-utilità fosse l'analisi più appropriata.

E' stato sviluppato pertanto un modello di Markov multi-stato in Microsoft Excel.

Da una revisione della letteratura economica è emerso che i precedenti modelli economici e di malattia per la SMA hanno considerato come stati di salute la sopravvivenza, la progressione a ventilazione permanente, nonché risultati della funzione motoria (progressione, regressione e stabilizzazione).

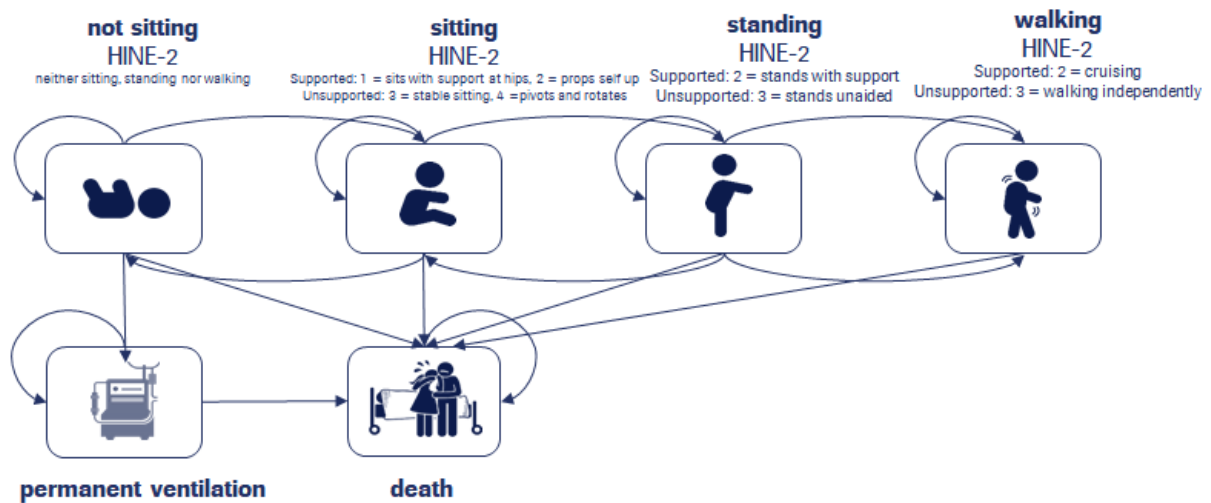
Coerentemente con tale osservazione, tali parametri sono stati inclusi nella simulazione.

Per la componente motoria, la scala HINE è stata quella ritenuta più idonea per definire i diversi stati di salute risultanti della funzione motoria (*not sitting, sitting, standing, walking*).

Il movimento dei pazienti tra i vari stati di salute è descritto in Figura 4.

Ad ogni stato di salute è associato un rispettivo valore di costo e utilità.

Figura 4: Struttura del modello di valutazione economica



La durata del ciclo del modello è selezionata per essere mensile. La logica è che si presume che le transizioni da uno stato di salute a un altro avvengano all'inizio di ogni ciclo. In realtà, tuttavia, la transizione del paziente è un processo continuo, che può verificarsi in qualsiasi momento durante il ciclo.

Applicando una durata del ciclo relativamente breve di un mese, si riduce la differenza tra il tempo di transizione effettivo e il tempo previsto dal modello. Ciò consente una stima più accurata del periodo di tempo in cui i pazienti rimangono negli stati di salute. Ciò consente anche flessibilità e accuratezza nel calcolo dei costi e del dosaggio, poiché i cicli di somministrazione dei diversi trattamenti valutati nel modello variano tra loro.

La correzione di metà ciclo (*half cycle correction*) viene applicata al modello per tenere conto delle transizioni a metà ciclo. Ciò presuppone che le transizioni di stato avvengano, in media, a metà del ciclo. A causa della breve durata del ciclo di un mese, la correzione di mezzo ciclo non ha un grande impatto sui risultati, ma è inclusa nel modello per completezza.

Si presume che le probabilità di transizione relative agli stati di salute del modello (cioè *not sitting*, *sitting*, *standing*, *walking*) siano costanti nel tempo.

All'inizio della simulazione il 100% dei pazienti si trova nello stato di salute "*not sitting*".

La mortalità per i pazienti con Tipo I si basa sulla sopravvivenza globale (OS) osservata nello studio FIREFISH per i pazienti trattati con risdiplam e dallo studio ENDEAR per nusinersen (approccio conservativo in favore di nusinersen rispetto all'utilizzo di analisi di confronto indiretto).

Tuttavia il modello è in grado di osservare l'impatto della modifica delle aspettative di sopravvivenza anche dalle transizioni nelle tappe motorie.

L'analisi è stata condotta sia nella prospettiva SSN, includendo i soli costi a carico SSN, che nella prospettiva sociale, includendo anche i costi a carico delle famiglie e le perdite di produttività.

L'analisi economica si focalizza sull'utilizzo di risdiplam in pazienti con SMA nella forma SMA 1 > 2 mesi.

Il modello considera una popolazione di partenza coerente con quella dello studio FIREFISH:

- età: 0,45 anni
- % donne: 57%
- peso: 7 Kg
- necessità supporto respiratorio: 28%
- no scoliosi grave

La terapia con nusinersen ha rappresentato sinora lo *standard of care* per pazienti affetti da SMA 1 ed età superiore a 2 mesi, con un utilizzo su più di 600 pazienti a livello nazionale ed una quota di circa il 76% sul totale eleggibili nella SMA 1, sulla base dei dati proveniente da registro nazionale (Calabrò 2021).

Non è stata considerata la terapia genica con onasemnogene abeparvovec-xioi come comparatore, in quanto destinato ad una quota di pazienti limitata rispetto al complessivo *place in therapy* di risdiplam.

Ai fini delle analisi si sono considerati come orizzonte temporale quello *lifetime* ed in aggiunta 5 e 10 anni, come da indicazioni AIFA. Si ritiene che, alla luce delle caratteristiche della malattia per evoluzione e sopravvivenza e dell'incertezza nell'estrapolazione dei risultati nel più lungo periodo, tali orizzonti temporali possano infatti essere adeguati per catturare le differenze tra le diverse tecnologie (Briggs, Claxton, and Sculpher 2006).

Si è utilizzato un tasso di sconto al 3% sia per i costi che per i benefici, come da indicazioni AIFA.

Sono stati condotti diversi esercizi per garantire la robustezza del modello, tra cui:

- revisione esterna del modello da parte di esperti clinici;
- revisione esterna del modello da parte di tecnici per il controllo degli errori e degli aspetti strutturali del modello;
- confronto con altri modelli economici per tipo di SMA.

Le convalide relative all'estrapolazione degli outcome nel lungo periodo e al braccio di confronto sono state descritte sopra.

Non essendo disponibili dati a lungo termine su nusinersen nel contesto italiano, non è stato possibile effettuare ulteriori contestualizzazioni del modello.

Di seguito si dettagliano in modo approfondito gli input del modello, le fonti dati a supporto e le assunzioni del modello.

Probabilità di transizione

Di seguito si riportano le matrici di transizione utilizzate nel modello per nusinersen e per risdiplam. I tassi di transizione per risdiplam sono ricavati dallo studio FIREFISH, mentre quelli di nusinersen sono stati aggiustati sulla base dei risultati di una *matched adjusted indirect comparison* (MAIC) tra i due farmaci (Ribeiro VA 2022).

Nusinersen

Tabella 5: Probabilità di transizione del modello

From/To	Not Sitting	Sitting	Standing	Walking
Not-Sitting	0,9311	0,06889	0	0
Sitting	0,0088	0,97456	0,01664	0
Standing	0	0,1079	0,8921	0
Walking	0	0	0	1

Risdiplam

Tabella 6: Probabilità di transizione del modello

From/To	Not Sitting	Sitting	Standing	Walking
Not-Sitting	0.9094	0.0906	0	0
Sitting	0.0088	0.9819	0.0093	0
Standing	0	0.1079	0.8921	0
Walking	0	0	0	1

Le transizioni allo stato di “Permanent Ventilation” e “Death” sono state stimate separatamente usando l’analisi di sopravvivenza parametrica.

Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico

I dati di efficacia per quanto riguarda sopravvivenza, ventilazione permanente (*event free survival*) e durata di trattamento su cui si basa l'analisi sono stati ricavati dallo studio FIREFISH e dalle analisi di confronto indiretto (MAIC)

Partendo dalle curve di Kaplan-Meier a 12 mesi dello studio FIREFISH è stata effettuata una estrapolazione oltre il follow up dello studio, tramite l'utilizzo di analisi di sopravvivenza. A tal proposito sono stati testati diversi approcci parametrici:

- Exponential – constant hazard
- Weibull – increasing or decreasing
- Log-normal
- Generalised Gamma
- Log-logistic
- Gompertz.

Opportune valutazioni della qualità e plausibilità dell'estrapolazione oltre il follow up osservato negli studi sono state effettuate con le metodologie validate (Akaike Information Criterion – AIC – e valutazione grafica per ogni funzione parametrica) per definire quale distribuzione fosse la più opportuna da utilizzare. Tuttavia, in assenza di coorti storiche di controllo e nonostante le metodologie validate applicate, l'estrapolazione nel lungo termine rimane un ambito di incertezza; pertanto, tale valutazione ha portato a considerare i risultati dell'analisi in un orizzonte temporale di 5 e 10 anni, in aggiunta a quella lifetime.

Si riportano di seguito le estrapolazioni per la ventilazione permanente e la sopravvivenza.

La distribuzione esponenziale è stata selezionata sia per la ventilazione permanente che per la mortalità come la più appropriata per i seguenti motivi:

- secondo migliore "fit parametrico" per ventilazione permanente e migliore "fii parametrico" per sopravvivenza, secondo analisi AIC;
- unica distribuzione che porta ad una % di pazienti sopravvissuti a 100 anni uguale a 0.

Figura 5: Analisi di sopravvivenza per ventilazione permanente

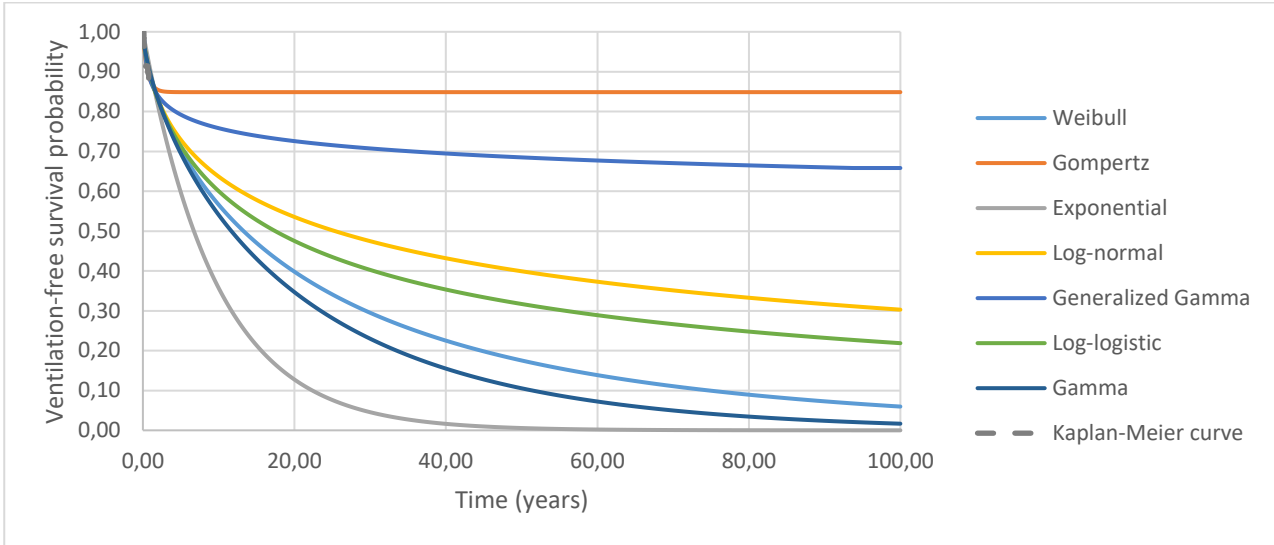
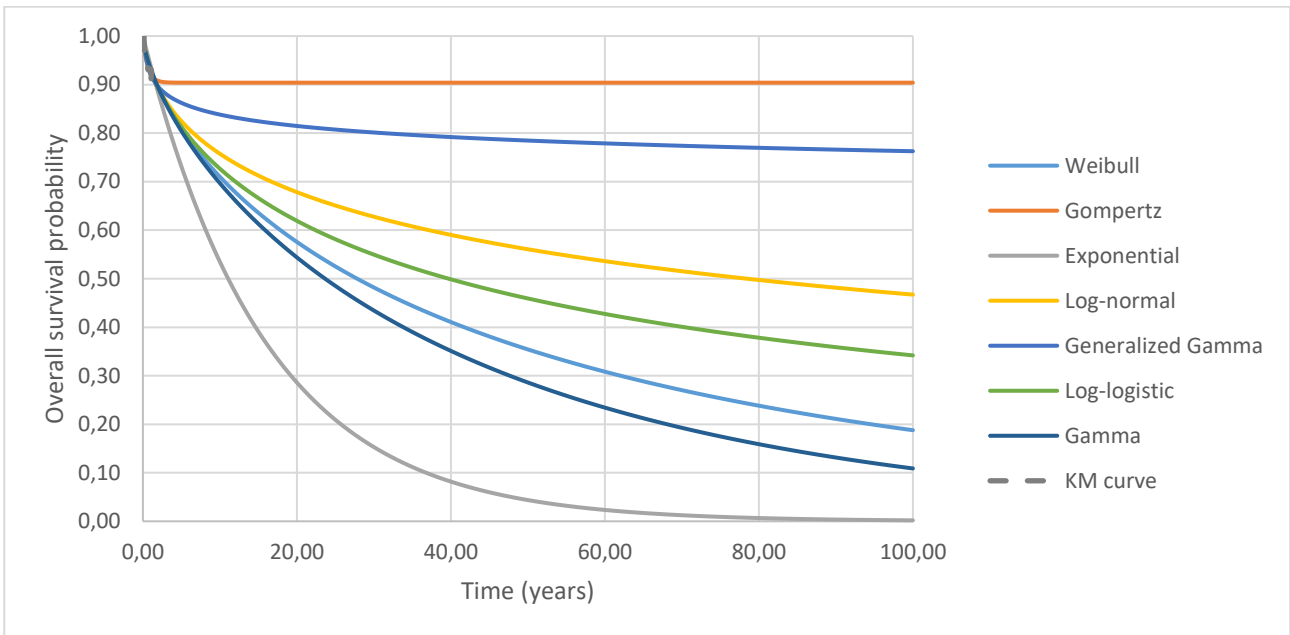


Figura 6: Analisi di sopravvivenza per mortalità



Allo stesso modo la funzione esponenziale è stata utilizzata per l'estrapolazione della durata di trattamento. A seguito dell'estrapolazione della curva di sopravvivenza più realistica per risdiplam, sono stati poi utilizzati i risultati di una analisi di confronto indiretto *Matched Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) per ricostruire la medesima curva anche per nusinersen.

Tabella 7: Hazard ratio risdiplam vs nusinersen

Milestone	Comparator	Hazard Ratio Risdiplam vs nusinersen (95%CI)
Ventilazione permanente	Nusinersen (ENDEAR)	0.197 (0.056; 0.415)
Sopravvivenza	Nusinersen (ENDEAR)	0.261 (0.028; 0.665)

Le curve di sopravvivenza risultanti per nusinersen sono state poi confrontate con quelle stimate dallo studio ENDEAR; dalla valutazione grafica si evince una buona coerenza tra le curve a supporto della solidità della estrapolazione.

Figura 7: Curve di sopravvivenza nusinersen (mortalità)

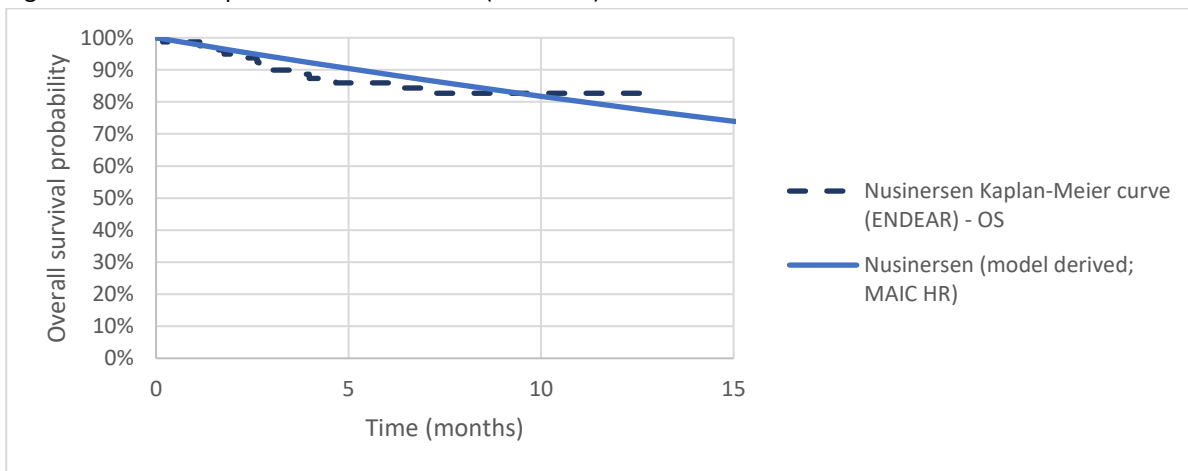
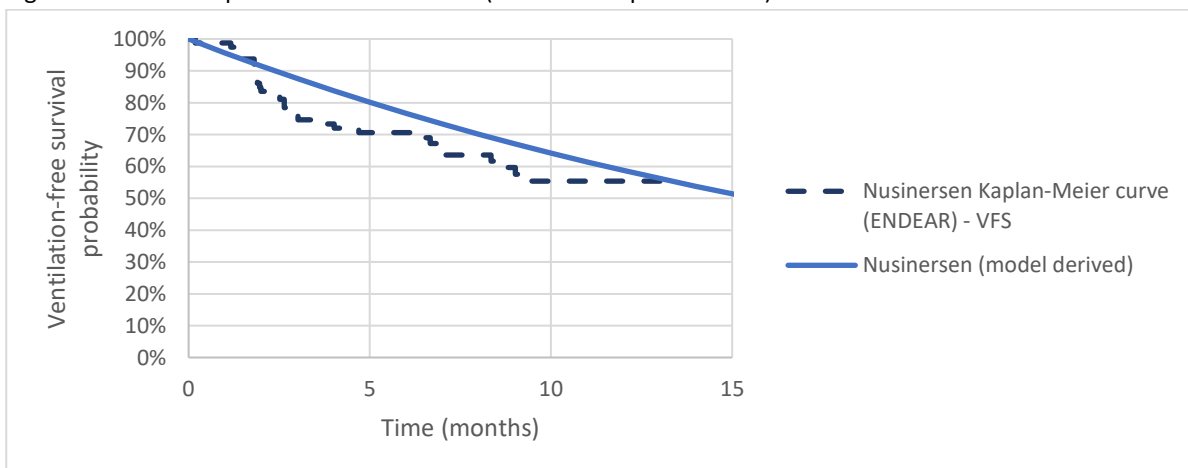


Figura 8: Curve di sopravvivenza nusinersen (ventilazione permanente)



Valori di utilità per stato di salute

Lo studio FIREFISH non ha incluso tra le sue misure di valutazione uno strumento di misurazione della qualità di vita basato su preferenze da cui poter stimare un valore di utilità. Il questionario Infant and Toddler Quality of Life Questionnaire (ITQOL) è stato somministrato come misura di qualità di vita ma non è uno strumento basato su preferenze e pertanto non permette di stimare l'utilità.

Pertanto i valori di utilità per popolare il modello sono stati ricavati da fonti esterne.

A seguito di revisione di letteratura non è stato identificato un dato specifico per l'Italia e si è valutato che l'utilità riportata dal NICE (ERG TA588) potesse essere la migliore approssimazione da utilizzare.

Tabella 8: Utilità per stato di salute del modello

Stato di salute	Utilità	Fonte
Non-Sitting	-0.120	NICE ERG TA588 report.
Permanent Ventilation	-0.240	NICE ERG TA588 report.
Sitting	-0.105	NICE ERG TA588 report.
Standing	0.375	NICE ERG TA588 report.
Walking	0.615	NICE ERG TA588 report.

Essendo la SMA 1 una patologia che impatta in maniera molto rilevante sulle famiglie, nel modello si è tenuto conto non solo dell'utilità del paziente ma anche quella del caregiver (nel caso base si considerano 2 caregiver, generalmente madre e padre). A tal proposito, è stato sommato un valore di 0,73 per tutti gli stati di salute, come emerso da uno studio di *burden of illness UK* che ha mostrato un valore di utilità media (EQ-5D-3L) di 0,73 in tutti gli stati di salute.

Per quanto riguarda eventi avversi o altri aspetti di possibile impatto come la via di somministrazione, non sono stati conservativamente considerati aggiustamenti dell'utilità correlati a tali parametri.

Dati di consumo di risorse e di costo

Il costo del trattamento farmacologico è stato calcolato sulla base dei prezzi ex-factory delle singole confezioni al netto degli sconti di legge e di eventuali sconti confidenziali ed in base al dosaggio previsto per ogni farmaco.

Altri costi diretti sanitari sono stati ricavati da studi pubblicati o presentati in congressi scientifici.

Si riporta in tabella 9 e 10 una sintesi dei costi unitari considerati.

Tabella 9: Costi unitari delle risorse

Risorse	Costo unitario medio	Fonte bibliografica
Risdiplam		
Farmaco	4.336,78 €/confezione	prezzo di cessione ospedaliera (Ottobre 2022)
Somministrazione	0 €	RCP Evrysdi
Nusinersen		
Farmaco/i	43.843,00 €/confezione	prezzo di cessione ospedaliera (Ottobre 2022)
Somministrazione	1.470 €/somministrazione	RCP Spinraza, Calabrò 2021

Tabella 10: Consumo medio di risorse per stato di salute del modello (per ciclo mensile)

Consumo medio di risorse per stato di salute del modello	Not sitting	Sitting	Standing	Walking	Ventilazione permanente	Fonte
Ricoveri/ inpatient	3300 €	1835 €	371 €	207 €	3300 €	Klug 2016
Visite/ outpatient	120 €	135 €	115 €	95 €	120 €	Klug 2016
Ausili	1064 €	920 €	777 €	458 €	1064 €	Klug 2016

2.2.2 Modello di costo-minimizzazione in pazienti con SMA 2-3

L'obiettivo della presente valutazione economica è stato quello di condurre una analisi di costo minimizzazione di risdiplam rispetto alla principale alternativa terapeutica nusinersen in pazienti con SMA di tipo 2-3 (later onset).

La decisione di procedere con una analisi di costo-minimizzazione rispetto ad una analisi di costo-utilità è stata presa a seguito di una approfondita valutazione delle (limitate) evidenze disponibili e con il coinvolgimento di un panel di esperti clinici. Tale panel ha infatti suggerito, alla luce della assenza di evidenze comparative dirette e della impossibilità di trarre conclusioni dalle analisi di confronto indiretto, di mantenere un approccio conservativo per risdiplam rispetto a nusinersen, non considerando il plausibile beneficio in termini di utilità a favore di risdiplam per via delle modalità di somministrazione orale rispetto a nusinersen (intratecale).

Il confronto tra risdiplam e nusinersen nei pazienti con SMA Tipo 2-3 è stato effettuata mediante *Matched Adjusted Indirect Comparison* (MAIC), con l'obiettivo di rendere confrontabile (a prezzo di una cospicua riduzione della casistica) la popolazione arruolata nello studio SUNFISH-Part 2 (età mediana: 9 anni; range 2-25) con la popolazione (assai diversa in partenza) dello studio CHERISH (età mediana: 4 anni; range 2-9).

Le caratteristiche dei pazienti al basale dallo studio SUNFISH Parte 2 e dallo studio CHERISH su nusinersen sono riassunte nella Tabella 11, mentre in Tabella 12 sono riportate le caratteristiche basali post matching.

Tabella 11: Confronto caratteristiche basali SUNFISH vs CHERISH

Baseline characteristic	SUNFISH Part 2		CHERISH	
	Risdiplam N = 120	Placebo N = 60	Nusinersen N = 84	Sham N = 42
Female gender	51%	50%	55%	50%
Median age at screening in years (range)	9.0 years (2–25)	9.0 years (2–24)	4.0 years (2–9)	3.0 years (2–7)
Median age at symptom onset in months (range)	12.3 months (0-57)	12.8 months (6-135)	10.0 months (6-20)	11.0 months (6–20)
Median disease duration in months (range) ^a	95.8 months (5–273)	92.2 months (0–266)	39.3 months (8–94)	30.2 months (10–80)
Mean HFMSE baseline score (SD)	16.1 (12.5)	16.6 (12.1)	22.4 (8.3)	19.9 (7.2)
Mean RULM baseline score (SD)	19.6 (7.2)	20.5 (6.6)	19.4 (6.2)	18.4 (5.7)
SMN2 copy number				
% 2 copies	3%	2%	7%	10%
% 3 copies	89%	83%	88%	88%
% 4 copies	8%	13%	2%	2%
% Unknown	0%	2%	2%	0%

^aCalculated as age at screening minus age at symptom onset.

HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM, Revised Upper Limb Module; SD, standard deviation; SMN2, survival of motor neuron 2 gene.

Tabella 12: Caratteristiche basali SUNFISH VS CHERISH post matching

Baseline characteristic	SUNFISH Part 2 restricted subgroup ^a – Pre-Matching		SUNFISH Part 2 restricted subgroup ^a – Post-Matching (matching-adjusted to CHERISH)		CHERISH (Nusinersen and Sham)
	Risdiplam	Placebo	Risdiplam	Placebo	
Sample size (ESS)	43	25	43 (28.3)	25 (8.8)	121
Female gender	53%	44%	61%	43%	53%
Mean age at screening (years)	5.0 years	5.3 years	3.7 years	3.7 years	3.7 years ^b
Mean age at symptom onset (months)	13.7 months	16.6 months	12.7 months	13.4 months	10.3 months ^b
Mean symptoms duration (months)	46.3 months	46.8 months	31.6 months	30.7 months	36.0 months ^b
Mean HFMSE baseline score	24.21	23.12	21.99	22.36	21.57
Mean RULM baseline score	21.65	22.28	19.11	19.07	19.07
Mean SMN2 copy number	3.09	3.08	3.00	2.94	2.94
% 2 copies	0%	4%	0%	7%	8%
% 3 copies	91%	84%	100%	91%	88%
% 4 copies	9%	12%	0%	1%	2%
% Unknown	0%	0%	0%	0%	2%

^a Patients from SUNFISH Part 2 aged ≤9 years at screening, with a HFMSE score ≥10 at baseline, and without severe scoliosis.

^b In the absence of reported means, means for the overall CHERISH population were calculated as a weighted average of the medians for the purpose of these analyses. HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM, Revised Upper Limb Module; SD, standard deviation; SMN2, survival of motor neuron 2 gene.

L'analisi MAIC è stata possibile solamente per quanto riguarda la scala di funzionalità degli arti superiori (Revised Performance of Upper Limb - RULM), per la quale si è osservata una sostanziale sovrapposibilità tra i trattamenti in termini di modificazione del punteggio totale a 12 mesi; risdiplam si è rivelato invece superiore in termini di ottenimento di un miglioramento del punteggio totale di almeno 2 punti. Sia per quanto riguarda la valutazione della funzione motoria nei pazienti non deambulanti (scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded - HFMSE) sia per gli outcome di tollerabilità, nonostante l'aggiustamento della casistica dello studio SUNFISH sulla base delle caratteristiche dello studio CHERISH, permaneva una rilevante differenza tra i bracci placebo dei due studi (non-similarity), rendendo a priori non proponibile il confronto indiretto.

Tabella 13: Anchored MAIC RULM change from baseline a 12 mesi

Comparator (Study)	N	Anchored MAIC in SUNFISH subset ^a			
		Change from baseline		Difference against control	Mean difference against comparator (95% CI)
		Intervention	Control		
Risdiplam (SUNFISH subset) ^a	68	3.3	0.8	2.5	-0.49 (-3.33, 2.53) ^b
Nusinersen (CHERISH)	126	3.7	0.7	3.0	Ref

^a Patients from SUNFISH Part 2 aged ≤ 9 years at screening, with a HFMSE score ≥ 10 at baseline, and without severe scoliosis.

^b N=989/1000 successful bootstrap samples.

Alla luce delle considerazioni di cui sopra, è stato pertanto sviluppato un modello in Microsoft Excel che confronta i costi farmacologici e di somministrazione di un paziente > 20Kg con SMA di tipo 2/3 in trattamento con risdiplam o in trattamento con nusinersen. L’approccio complessivo, alla luce della tipologia di analisi, è stato quello di sviluppare uno strumento di più facile realizzazione rispetto al modello di costo-utilità SMA 1, senza pertanto prevedere alberi decisionali né modelli di Markov.

L’analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN, considerando i soli costi a carico del SSN.

L’analisi economica si focalizza sull’utilizzo di risdiplam in pazienti con SMA nella forma SMA 2-3.

Il modello considera una popolazione di partenza con un peso > 20Kg.

La terapia con nusinersen ha rappresentato sinora lo *standard of care* per pazienti affetti da SMA 2-3, con un utilizzo su più di 600 pazienti a livello nazionale ed una quota di circa il 45% sul totale eleggibili, sulla base dei dati proveniente da un registro nazionale (Calabrò 2021). In aggiunta, la terapia genica con onasemnogene abeparvovec-xioi non è stata considerata in quanto non indicata per questa tipologia di pazienti.

Ai fini delle analisi si sono considerati come orizzonte temporale 5 e 10 anni, ritenuti compatibili rispetto agli obiettivi della valutazione.

Si è utilizzato un tasso di sconto al 3% per i costi.

Di seguito si riportano gli input del modello.

Dati di consumo di risorse e di costo

Il costo del trattamento farmacologico è stato calcolato sulla base dei prezzi ex-factory delle singole confezioni al netto degli sconti di legge e degli sconti confidenziali ed in base al dosaggio previsto per ogni farmaco.

Per una sintesi dei costi unitari considerati si rimanda a Tabella 9. In aggiunta al costo farmacologico, sono stati considerati i soli costi di somministrazione. La scelta di non includere altre tipologie di costo (es ricoveri)

differentemente da quanto effettuato nel modello di costo-utilità SMA 1, è connessa alla peculiarità delle forme 2 e 3 che prevedono un minore ricorso a ricoveri ospedalieri rispetto alla SMA 1 ed alla efficacia stimata come sovrapponibile tra i due farmaci che pertanto non dovrebbe comportare impatti diversi, al di fuori di quelli legati alle specificità della terapia (orale vs intratecale).

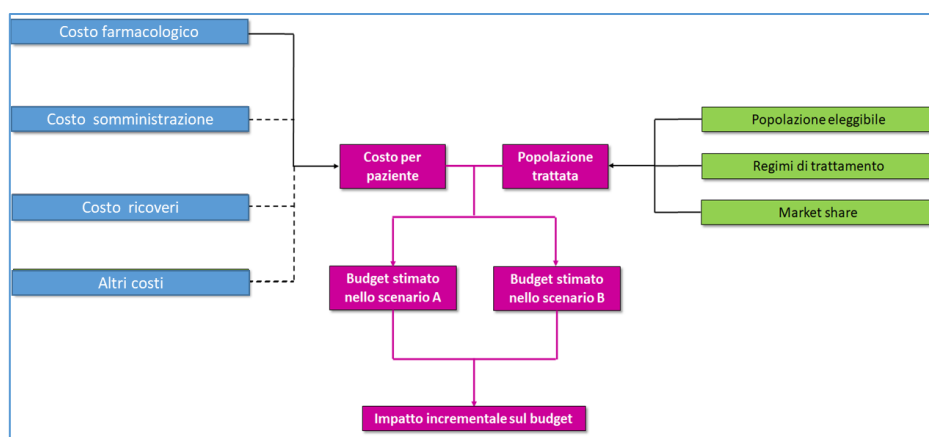
2.2.3 Modello di impatto sul budget complessivo (SMA 1,2,3)

E' stato sviluppato un modello in Microsoft Excel secondo un approccio "cost calculator" per valutare l'impatto finanziario dell'introduzione di risdiplam nell'atrofia muscolare spinale nelle forme 1,2,e 3.

Il modello sviluppato calcola i costi a carico SSN considerando due scenari: lo scenario in cui non è considerato disponibile risdiplam ("scenario A") e lo scenario in cui si prevede un utilizzo crescente di risdiplam come opzione sostitutiva/alternativa alle altre opzioni terapeutiche (scenario "B").

L'impatto sul budget di risdiplam corrisponde alla differenza tra i costi totali tra lo scenario A e lo scenario B.

Figura 9: Struttura del modello



L'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN, considerando i principali driver di costo diretto sanitario (farmaci, somministrazione, ricoveri).

E' stata poi effettuata una valutazione aggiuntiva che ha considerato anche l'impatto su costi diretti non sanitari, voce di costo estremamente rilevante nell'ambito dell'atrofia muscolare spinale (Klug 2016).

Nell'analisi condotta, il modello ha incluso i principali farmaci attualmente indicati o di prossima approvazione per la SMA nel contesto italiano: 1) nusinersen a somministrazione intratecale, 2) onasemnogene abeparvovec a somministrazione endovenosa.

Poiché le terapie attualmente disponibili, alla luce delle loro caratteristiche, non permettono di trattare la totalità dei pazienti della popolazione target, sono stati inclusi nell'analisi anche i pazienti che sono in nessun trattamento/*best supportive care* (BSC) o in terapie sperimentali. In quest'ultimo cluster è stato incluso l'attuale utilizzo di risdiplam non a carico SSN all'interno dei programmi di studio clinico e uso compassionevole.

L'orizzonte temporale scelto per l'analisi corrisponde a 3 anni.

L'analisi economica si focalizza sull'utilizzo di risdiplam in pazienti con SMA nelle forme 1-3 ed età superiore a 2 mesi.

La popolazione target per l'analisi è quella riportata in Tabella 14, a cui si è poi applicato un incremento della popolazione eleggibile del 5% l'anno.

Tabella 14: Stima dei pazienti eleggibili per l'uso del Prodotto

	Stima pazienti affetti dalla condizione clinica	Tasso/%	Stima puntuale	Fonte
A	Pazienti prevalenti (N)	1-2 casi/100.000 abitanti	1000/1050	ISTAT, metanalisi Verhaart 2017b
B	Pazienti incidenti per anno (N)	9,1 casi su nuove nascite	45/50	ISTAT, metanalisi Verhaart 2017b
C	Pazienti <i>totali</i> annui (N) – (A+B)	-	1045/1100	na.
D	Pazienti eleggibili al trattamento (N; % dei pazienti totali)	100%	1045/1100	as per EMA label
E	Stima incremento medio annuo pazienti eleggibili	5% annuo	Anno 0: 1100 Anno 1: 1155 Anno 2: 1213 Anno 3: 1273	expert opinion

Pertanto, i pazienti SMA 1-3 > 2 mesi oggetto dell'analisi sono 1155 pazienti al primo anno, 1213 al secondo anno, 1273 al terzo anno.

Poiché il calcolo della dose di risdiplam in pazienti < 20Kg dipende dal peso corporeo, si riporta una tabella di sintesi sulla distribuzione per età e peso considerata nel modello, coerente con le caratteristiche basali dei pazienti negli studi clinici FIREFISH e SUNFISH.

Tabella 15: Distribuzione per età e peso della popolazione eleggibile

Età	SMA 1			SMA 2			SMA 3		
	Distribuzione %	Peso (kg)	Dose calcolata (mg)	Distribuzione %	Peso (kg)	Dose calcolata (mg)	Distribuzione %	Peso (kg)	Dose calcolata (mg)
2-11 mesi	5,2%	7,6	1,52	0,9%	7,6	1,52	0,9%	7,6	1,52
1 anno	14,2%	10,4	2,08	3,5%	10,4	2,08	0,7%	10,4	2,08
2 anni	13,9%	12,6	3,15	5,2%	12,6	3,15	0,4%	12,6	3,15
3 anni	10,6%	14,6	3,64	5,0%	14,6	3,65	0,4%	14,6	3,65
4 anni	11,2%	16,9	4,23	5,8%	16,9	4,23	4,1%	16,9	4,23
5 anni	9,3%	19,1	4,78	6,8%	19,1	4,78	3,7%	19,1	4,78
6 anni	7,4%	21,9	5,00	7,7%	21,9	5,00	5,2%	21,9	5,00
>=7anni	28,3%	>21.9	5,00	65,2%	>21.9	5,00	84,6%	>21.9	5,00

Le quote di utilizzo dei trattamenti partono da una valutazione dell'attuale pratica clinica nel contesto italiano.

A tal proposito, si è fatto riferimento ad una analisi *real world* effettuata su un registro di patologia italiano (Calabrò 2021, Mercuri et al 2019), cui afferiscono 5 centri di riferimento per la SMA per un complessivo di 519 pazienti in carico a ottobre 2020 distribuiti come di seguito: 25% SMA 1, 33% SMA 2, 42% SMA 3. Del totale pazienti, il 59% risulta essere in trattamento con nusinersen, il 22% con terapie sperimentali e la restante quota con *Best Supportive Care* (BSC). I dati specifici per tipologia di SMA sono riportati di seguito.

Tabella 16: Distribuzione delle quote di utilizzo dei trattamenti rimborsati a ottobre 2020

	SMA 1 (% , N)	SMA 2 (% , N)	SMA 3 (% , N)	SMA TOTALI
Nusinersen	76% (196)	44% (201)	67% (247)	59% (644)
Non trattati/BSC	6% (15)	25% (115)	23% (86)	20% (216)
Terapie sperimentali	22% (60)	31% (144)	10% (36)	22% (240)
Totale	100% (271)	100% (460)	100% (369)	100% (1110)

Ai fini dell'analisi di impatto sul budget, è stata poi proiettata la possibile evoluzione delle quote di utilizzo nei due scenari nei tre anni successivi. Nello scenario B la variazione della quota di risdiplam è stata sempre ridistribuita su nusinersen, BSC e terapie sperimentali, sulla base di parere di clinici esperti ed indagini di mercato, mentre nello scenario A si è assunta una minima variazione nella variazione anno su anno.

In considerazione delle peculiarità del trattamento e della ridotta popolazione di riferimento, si è assunto che l'utilizzo di Zolgensma nei tre anni rimanga uguale nei due scenari con o senza risdiplam (Scenario A e B). L'utilizzo di nusinersen, BSC e terapie sperimentali è invece variabile nei due scenari, in funzione dell'ingresso nel mercato di risdiplam. Nella simulazione si è previsto un utilizzo crescente di risdiplam dovuto a graduale

transizione da uso come terapia sperimentale (uso compassionevole e studio clinico) ad uso rimborsato SSN, utilizzo di risdiplam in sostituzione a pazienti in trattamento con nusinersen, utilizzo di risdiplam come alternativa a nusinersen in nuovi pazienti ed infine utilizzo di risdiplam in pazienti ancora non trattati (né inseriti nei programmi di uso compassionevole) per via delle limitazioni delle attuali terapie.

In questo modo è possibile catturare la possibile evoluzione del mercato ed il relativo impatto sul budget.

I dati di quota di utilizzo per i due scenari sono riportati in Tabella 17,18 e 19.

Tabella 17: Distribuzione delle quote di mercato prima e dopo l'introduzione del farmaco in domanda

SMA 1							
scenario A				scenario B			
	ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)		ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)
Risdiplam				Risdiplam	15% (43)	25% (75)	35% (110)
Nusinersen	72% (205)	71% (212)	68% (213)	Nusinersen	57% (162)	46% (137)	33% (104)
Zolgensma	14% (40)	16% (48)	20% (63)	Zolgensma	14% (40)	16% (48)	20% (63)
non trattati/BSC	6% (17)	5% (15)	4% (13)	non trattati/BSC	6% (17)	5% (15)	4% (13)
terapie sperimentali	8% (23)	8% (24)	8% (25)	terapie sperimentali	8% (23)	8% (24)	8% (25)

Scenario A= simulazione senza risdiplam; Scenario B= simulazione con utilizzo risdiplam crescente

Tabella 18: Distribuzione delle quote di mercato prima e dopo l'introduzione del farmaco in domanda

SMA 2							
scenario A				scenario B			
	ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)		ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)
Risdiplam				Risdiplam	15% (72)	25% (127)	31% (165)
Nusinersen	48% (232)	52% (264)	55% (293)	Nusinersen	43% (208)	40% (203)	38% (202)
Zolgensma	0% (0)	0% (0)	0% (0)	Zolgensma	0% (0)	0% (0)	0% (0)
non trattati/BSC	25% (121)	25% (127)	25% (133)	non trattati/BSC	25% (121)	24% (122)	22% (117)
terapie sperimentali	27% (130)	23% (117)	20% (107)	terapie sperimentali	17% (82)	11% (56)	9% (48)

Scenario A= simulazione senza risdiplam; Scenario B= simulazione con utilizzo risdiplam crescente

Tabella 19: Distribuzione delle quote di mercato prima e dopo l'introduzione del farmaco in domanda

SMA 3							
scenario A				scenario B			
	ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)		ANNO 1 (%, N)	ANNO 2 (%, N)	ANNO 3 (%, N)
Risdiplam				Risdiplam	10% (39)	20% (81)	25% (107)
Nusinersen	71% (275)	73% (297)	74% (316)	Nusinersen	62% (240)	54% (220)	51% (218)
Zolgensma	0% (0)	0% (0)	0% (0)	Zolgensma	0% (0)	0% (0)	0% (0)
non trattati/BSC	23% (89)	23% (94)	23% (98)	non trattati/BSC	23% (89)	22% (90)	21% (90)
terapie sperimentali	6% (23)	4% (16)	3% (13)	terapie sperimentali	5% (19)	4% (16)	3% (13)

Scenario A= simulazione senza risdiplam; Scenario B= simulazione con utilizzo risdiplam crescente

Nella simulazione è stato assunto che i soggetti non accedessero al trattamento all'inizio dell'anno ma che l'accesso avvenisse in maniera costante durante ogni anno simulato.

Coerentemente alla prospettiva d'analisi adottata e tenendo in considerazione gli ambiti di costo diretto sanitario più rilevanti evidenziati da una revisione di letteratura (Klug et al 2016, Belisari et al 2019), sono stati identificati, misurati e quantificati i seguenti costi diretti sanitari: 1) costi di acquisizione dei farmaci e 2) costi di somministrazione e gestione del trattamento con i farmaci e 3) costi per ricoveri.

I costi unitari di trattamento con i farmaci sono i prezzi ex factory al netto di sconti di legge e di sconti confidenziali e sono i medesimi riportati in Tabella 7.

Per quanto riguarda il costo di risdiplam, che prevede un dosaggio peso dipendente fino ai 20Kg, è stato calcolato un costo medio annuo per tipologia di SMA sulla base della distribuzione di peso presentata in Tabella 20.

Tabella 20: Stima del costo medio annuale farmacologico di risdiplam per tipologia di SMA

Farmaco	SMA 1			SMA 2			SMA 3		
	Dose media giornaliera	Numero annuo bottles	Costo annuale medio	Dose media giornaliera	Numero annuo bottles	Costo annuale medio	Dose media giornaliera	Numero annuo bottles	Costo annuale medio
Risdiplam	3,90	23,72	€ 102.875	4,65	28,29	€ 122.695	4,90	29,80	€ 129.237

I costi farmacologici della BSC sono stati ricavati da dati di letteratura (Klug et al 2016). Per onasemnogene abeparvovec si è assunto un prezzo di 1.300.000 € per infusione.

I costi unitari di somministrazione dei farmaci utilizzati sono riportati di seguito.

Tabella 21. Stima del costo di somministrazione dei farmaci

Farmaco	Via somministrazione	Costo per somministrazione	Frequenza del costo	Fonte
Risdiplam	Orale	€ 0	n.a.	n.a.
Nusinersen	Intratecale	€ 1470	6 somministrazioni Anno 1 3 somministrazioni Anni successivi	Calabrò 2021
Zolgensma	Endovenosa	€ 3200	One shot	NICE (adattato Italia)

I costi annui legati ai ricoveri sono stati stimati a partire dalle evidenze dello studio di Klug et al 2016, nel quale venivano descritti i costi sociali della SMA prima dell'arrivo delle prime terapie specifiche. Tali evidenze relative al contesto tedesco sono risultate coerenti con quelle di uno studio italiano (Belisari 2019). L'impatto della riduzione dei ricoveri ospedalieri nella SMA 1 per risdiplam è stato stimato dalle evidenze sulle ospedalizzazioni dello studio FIREFISH (Servais 2020) mentre per nusinersen dalle evidenze *real world* emerse nello studio di Droege et al (Droege 2020).

Tabella 22: Stima dei costi annuali per ricoveri

	Costo annuale/paziente			Fonte
	SMA 1	SMA 2	SMA 3	
Risdiplam	€ 8.807	€ 4.454	€ 2.488	Klug 2016, Servais 2020 AAN
Nusinersen	€ 13.041	€ 5.861	€ 3.274	Klug 2016, Droege 2020
Zolgensma	€ 8.807	€ 4.454	€ 2.488	assunto conservativamente uguale a risdiplam
Non trattati/BSC	€ 39.972	€ 4.454	€ 2.488	Klug 2016
Terapie sperimentali	€ 8.807	€ 4.454	€ 2.488	assunto conservativamente uguale a risdiplam

3. Risultati

3.1 Analisi di costo utilità SMA 1

I risultati dell'analisi di costo-utilità sono espressi sia da un punto di vista di evoluzione clinica della malattia nei diversi stati di salute, sia in termini di outcome finali (sopravvivenza, QALYs) che costi, secondo un orizzonte *lifetime* e secondo orizzonti più brevi (10 anni e 5 anni). Sono stati poi calcolati gli indicatori di costo-efficacia (ICER) e di costo-utilità (ICUR).

Infine, per ogni scenario, è stata effettuata una analisi di sensibilità di tipo deterministico e di tipo probabilistico, al fine di testare la robustezza dei risultati emersi al variare di parametri incerti.

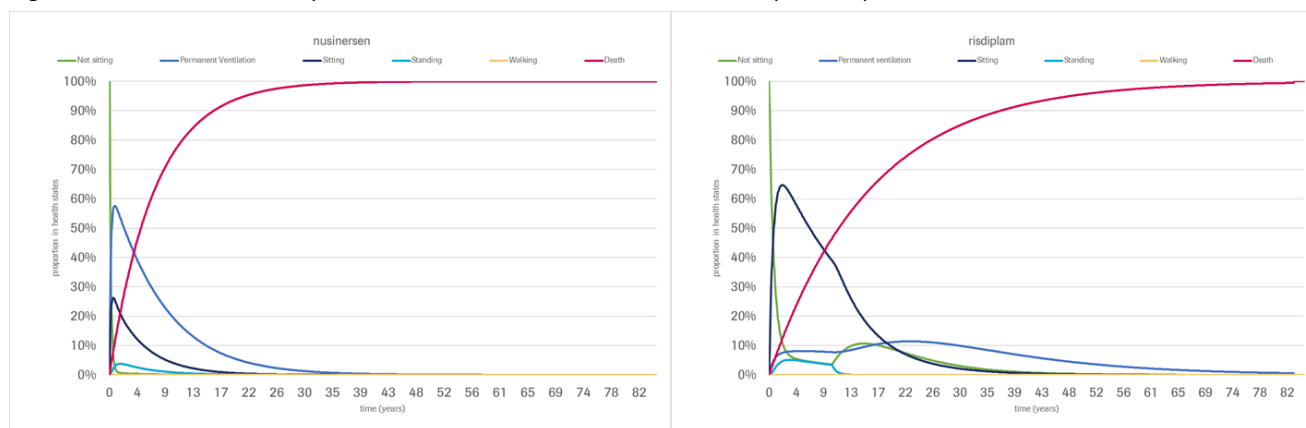
Evoluzione clinica della malattia

Di seguito si riportano gli output della simulazione dal punto di vista della transizione dei pazienti tra i diversi stati di salute.

Tutti i pazienti simulati (età media 0,45 anni) si trovano inizialmente nello stato "not sitting"; successivamente, in funzione dell'effetto stimato dei due trattamenti, le transizioni agli stati di salute successivi variano in modo differente. La simulazione evidenzia in maniera netta il differenziale in sopravvivenza tra i due farmaci. Per nusinersen il 90% dei pazienti passa allo stato "death" a circa 17 anni mentre in risdiplam questo avviene oltre i 35 anni. In entrambi i casi lo stato "walking" non viene mai raggiunto, mentre i pazienti in risdiplam raggiungono in maggiore proporzione lo stato "sitting" e "standing" rispetto a nusinersen.

L'evoluzione nei diversi stati di salute è riportata in Figura 10.

Figura 10: Distribuzione dei pazienti nei vari stati di salute del modello per risdiplam e nusinersen



Outcome finali

Di seguito si riportano i risultati in termini di outcome finali, espressi come anni di vita e QALYs, nei tre diversi orizzonti temporali definiti (*lifetime*, 10 anni, 5 anni).

Complessivamente, su entrambi gli outcome ed in tutti gli scenari, la simulazione con risdiplam produce più anni di vita e QALYs rispetto a nusinersen. Differentemente da quanto avviene tipicamente, i QALYs risultano essere più elevati rispetto agli anni di vita guadagnati, a seguito della decisione di includere l'utilità del caregiver in aggiunta a quella del paziente, alla luce dell'elevato carico sociale della malattia, come descritto nella sezione metodi.

Tabella 23. Orizzonte *lifetime*

	anni di vita	QALYs
nusinersen	5,83	14,81
risdiplam	10,76	7,55

Tabella 24. Orizzonte 10 anni

	anni di vita	QALYs
nusinersen	4,78	6,22
risdiplam	6,54	9,04

Tabella 25. Orizzonte 5 anni

	anni di vita	QALYs
nusinersen	3,36	4,38
risdiplam	4,01	5,54

Costi

Di seguito si riportano i risultati in termini di costi totali (a carico SSN) nei tre diversi orizzonti temporali definiti (*lifetime*, 10 anni, 5 anni).

In questo caso i costi totali SSN sono maggiori per risdiplam nello scenario *lifetime*, a causa della maggiore sopravvivenza e conseguentemente ad una maggiore persistenza in trattamento rispetto a nusinersen; negli scenari 10 e 5 anni invece i costi complessivi sono inferiori per risdiplam.

Tabella 26. Costi totali

	<i>lifetime</i>	10 anni	5 anni
nusinersen	1.206.963,03 €	1.016.166,68 €	753.162,79 €
farmaco	924.937,77 €	786.941,58 €	593.137,31 €
altre risorse SSN	282.025,26 €	229.225,10 €	160.025,49 €
risdiplam	1.522.242,77 €	878.435,37 €	452.573,36 €
farmaco	1.102.738,06 €	624.721,77 €	292.778,20 €
altre risorse SSN	419.504,71 €	253.713,60 €	159.795,16 €

I costi farmacologici rappresentano circa il 70-75% del costo complessivo, mentre, per quanto riguarda le altre tipologie di risorse consumate, valutando i singoli stati di salute, la componente di inpatient (ricoveri) è preponderante nello stato di salute not sitting, mentre la componente ausili cresce negli stati "sitting" e "standing". Di seguito si riportano i dettagli.

Tabella 27. Orizzonte *lifetime*

Stato di salute	Risorse consumate	Costi totali	
		nusinersen	risdiplam
Not sitting	inpatient	€ 9.976,94	€ 56.985,94
	outpatient	€ 362,80	€ 2.072,22
	ausili	€ 3.216,81	€ 18.373,65
	Totale	€ 13.556,55	€ 77.431,80
Sitting	inpatient	€ 27.029,01	€ 158.180,89
	outpatient	€ 1.988,51	€ 11.637,29
	ausili	€ 13.551,33	€ 79.305,95
	Totale	€ 42.568,85	€ 249.124,13
Standing	inpatient	€ 955,35	€ 2.516,72
	outpatient	€ 296,13	€ 780,12
	ausili	€ 2.000,82	€ 5.270,86
	Totale	€ 3.252,31	€ 8.567,70
Walking	inpatient	€ -	€ -
	outpatient	€ -	€ -
	ausili	€ -	€ -
	Totale	€ -	€ -
Ventilazione permanente	inpatient	€ 163.857,48	€ 62.100,26
	outpatient	€ 5.958,45	€ 2.258,19
	ausili	€ 52.831,62	€ 20.022,63
	Totale	€ 222.647,55	€ 84.381,09

Tabella 28. Orizzonte 10 anni

Stato di salute	Risorse consumate	Costi totali	
		nusinersen	risdiplam
Not sitting	inpatient	€ 9.833,37	€ 43.957,90
	outpatient	€ 357,58	€ 1.598,47
	ausili	€ 3.170,52	€ 14.173,09
	Totale	€ 13.361,46	€ 59.729,47
Sitting	inpatient	€ 24.150,73	€ 97.856,94
	outpatient	€ 1.776,76	€ 7.199,28
	ausili	€ 12.108,27	€ 49.061,79
	Totale	€ 38.035,75	€ 154.118,02
Standing	inpatient	€ 835,91	€ 1.528,25
	outpatient	€ 259,11	€ 473,72
	ausili	€ 1.750,67	€ 3.200,68
	Totale	€ 2.845,68	€ 5.202,65
Walking	inpatient	€ -	€ -
	outpatient	€ -	€ -
	ausili	€ -	€ -
	Totale	€ -	€ -
Ventilazione permanente	inpatient	€ 128.778,16	€ 25.510,58
	outpatient	€ 4.682,84	€ 927,66
	ausili	€ 41.521,20	€ 8.225,23
	Totale	€ 174.982,20	€ 34.663,46

Tabella 29. Orizzonte 5 anni

Stato di salute	Risorse consumate	Costi totali	
		nusinersen	risdiplam
Not sitting	inpatient	€ 9.533,39	€ 37.374,68
	outpatient	€ 346,67	€ 1.359,08
	ausili	€ 3.073,80	€ 12.050,50
	Totale	€ 12.953,85	€ 50.784,26
Sitting	inpatient	€ 18.107,16	€ 56.552,80
	outpatient	€ 1.332,13	€ 4.160,56
	ausili	€ 9.078,25	€ 28.353,45
	Totale	€ 28.517,54	€ 89.066,81
Standing	inpatient	€ 582,84	€ 796,82
	outpatient	€ 180,67	€ 246,99
	ausili	€ 1.220,67	€ 1.668,81
	Totale	€ 1.984,17	€ 2.712,61
Walking	inpatient	€ -	€ -
	outpatient	€ -	€ -
	ausili	€ -	€ -
	Totale	€ -	€ -
Ventilazione permanente	inpatient	€ 85.789,64	€ 12.681,51
	outpatient	€ 3.119,62	€ 461,15
	ausili	€ 27.660,66	€ 4.088,83
	Totale	€ 116.569,92	€ 17.231,49

Costo-utilità

I risultati dell'analisi di costo-utilità sono riportati in Tabella 30, 31 e 32.

Nell'analisi *lifetime* il rapporto incrementale di costo-utilità è di 43.436,63 €/QALY guadagnato, mentre nell'analisi a 10 e 5 anni risdiplam risulta essere l'opzione dominante (meno costosa, più efficace) rispetto a nusinersen.

Tabella 30. Orizzonte *lifetime*

	nusinersen	risdiplam	differenza	ICER/ICUR
Totale costi	1.206.963,03 €	1.522.242,77 €	315.279,74 €	
Anni di vita	5,83	10,76	4,92	64.026,39 €
QALYs	7,55	14,81	7,26	43.436,63 €

Tabella 31. Orizzonte 10 anni

	nusinersen	risdiplam	differenza	ICER /ICUR
Totale costi	1.016.166,68 €	878.435,37 €	- 137.731,31 €	
Anni di vita	4,78	6,54	1,76	risdiplam dominante
QALYs	6,22	9,04	2,83	risdiplam dominante

Tabella 32. Orizzonte 5 anni

	nusinersen	risdiplam	differenza	ICER/ICUR
Totale costi	753.162,79 €	452.573,36 €	- 300.589,43 €	
Anni di vita	3,36	4,01	0,65	risdiplam dominante
QALYs	4,38	5,54	1,16	risdiplam dominante

Analisi di sensibilità deterministica

L'analisi di sensibilità deterministica evidenzia come i parametri legati all'utilità del caregiver ed alle probabilità di transizione rappresentano le variabili che producono un maggiore scostamento dell'ICER; tuttavia tali scostamenti non modificano sostanzialmente le conclusioni dell'analisi.

Tabella 33. Orizzonte *lifetime*

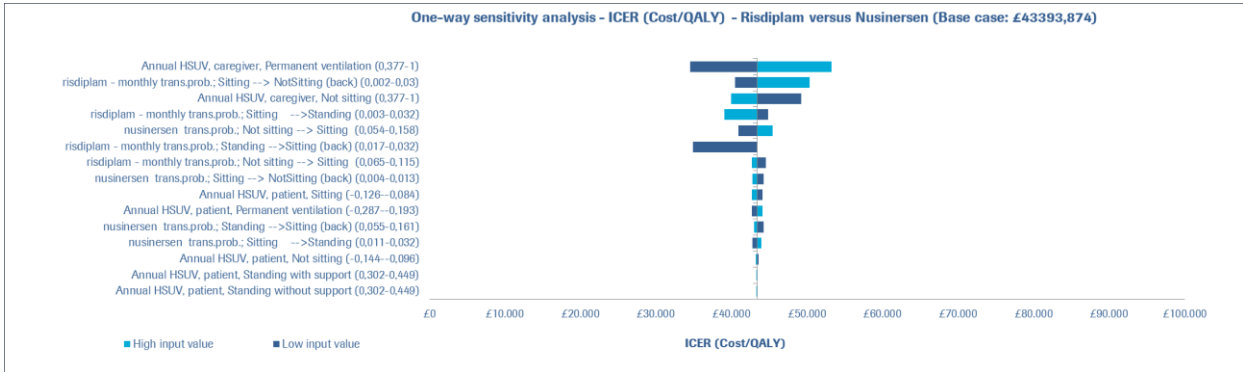


Tabella 34. Orizzonte 10 anni

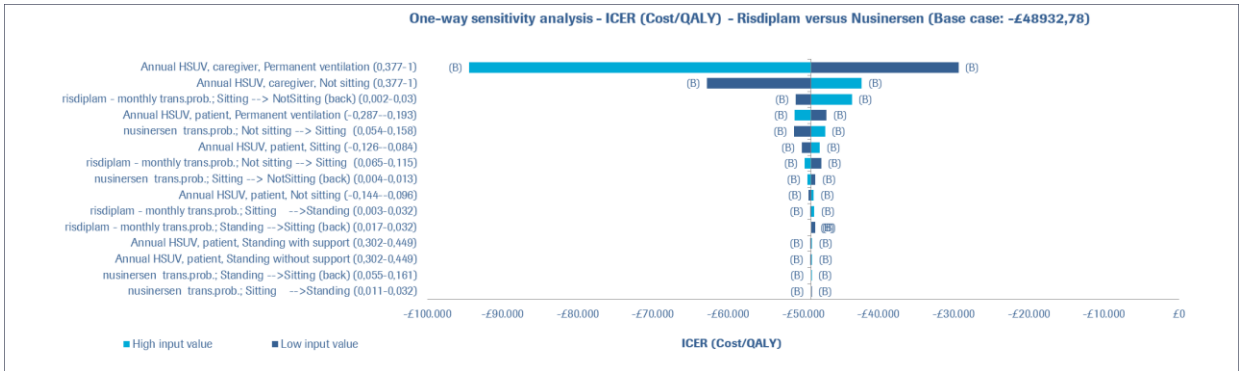
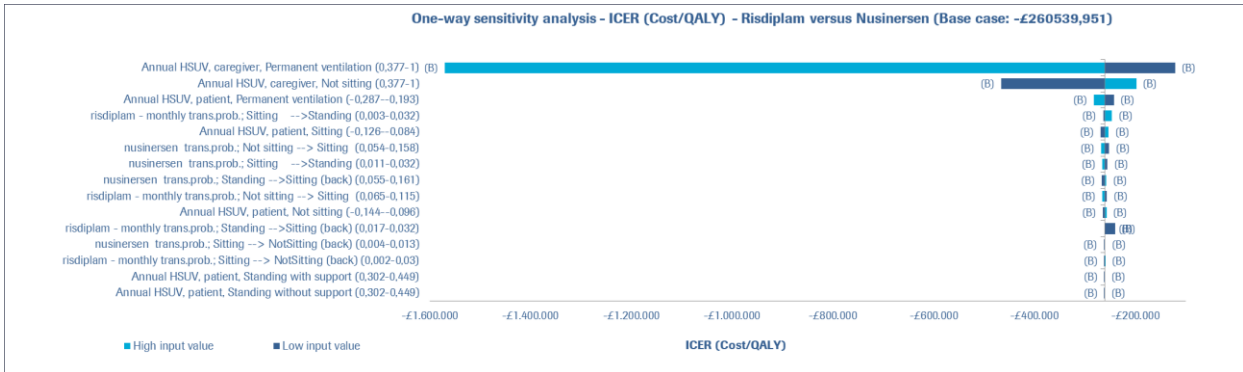


Tabella 35. Orizzonte 5 anni



Analisi di sensibilità probabilistica

La robustezza dei risultati dell’analisi è stata poi confermata anche dalla analisi di sensibilità probabilistica in tutti gli scenari (lifetime, 10 anni, 5 anni), effettuata utilizzando le distribuzioni sotto riportate.

Tabella 36. Distribuzioni usate per analisi di sensibilità probabilistica

Tipo	Parametro	Distribuzione
Efficacy		
	Transition probabilities	Beta
	HR	Log Normal
	OR	Log Normal

	TTOT	Not varied
	EFS, OS and TTOT extrapolation parameters	Multivariate normal
	Adverse event rates	Log normal
Costs	Treatment administration cost	Log normal
	Drug cost - treatment	Not varied
	Drug cost – weight algorithm for risdiplam	Dirichlet
	Direct medical costs	Log normal
	Direct non-medical costs	Log normal
	Adverse event cost	Log normal
Utilities	Patients	Gamma
	Caregivers	Gamma
	Number of adverse events observed in the trial	Beta

Nello scenario *lifetime*, la curva di accettabilità mostra come la probabilità di essere costo-efficace è circa del 70% considerando una soglia a 40.000 €/QALY guadagnato, mentre è prossima al 100% per soglie di accettabilità superiori a 80.000 €/QALY guadagnato. Negli altri due scenari, risdiplam risulta essere sopra il 90% di probabilità di essere costo-efficace.

Figura 11. Curva di accettabilità

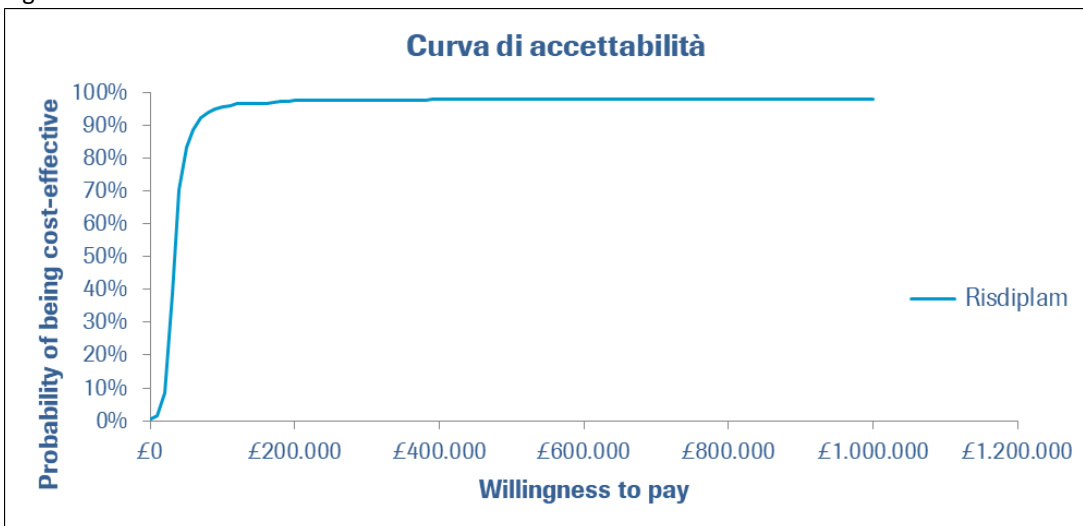


Figura 12. Curva di accettabilità orizzonte 10 anni

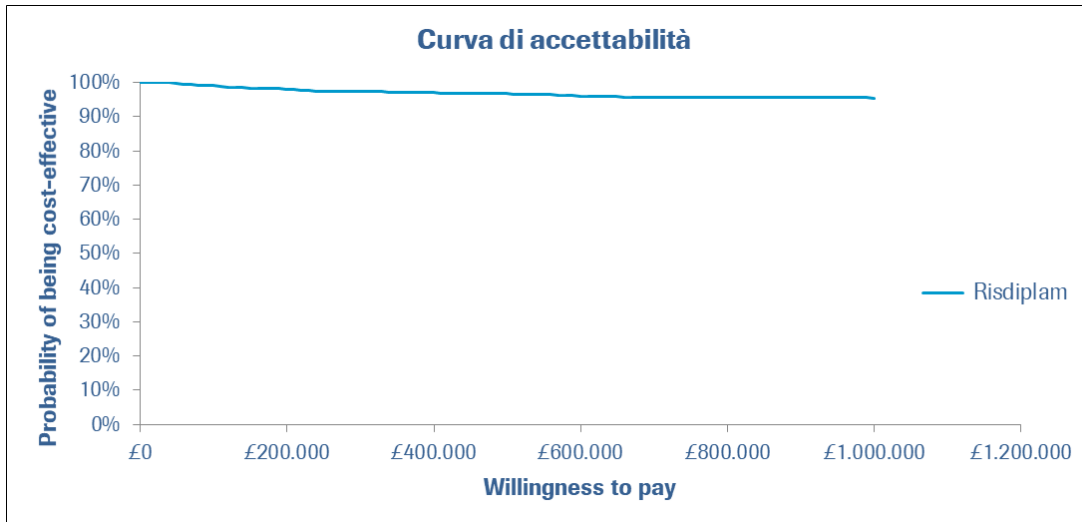
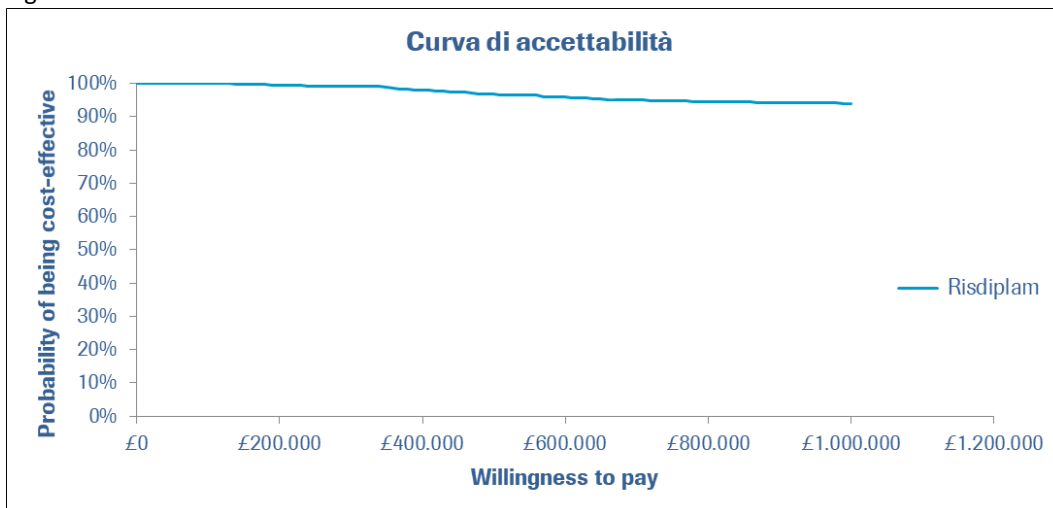


Figura 13. Curva di accettabilità orizzonte 5 anni



3.2 Analisi costo minimizzazione SMA 2 e 3

I risultati dell'analisi di costo-minimizzazione sono espressi esclusivamente in termini di costi complessivi, secondo un orizzonte temporale di 5 e 10 anni.

Alla luce della semplicità dell'analisi e dell'assenza di elementi di incertezza rispetto a quanto visto nel modello di costo-utilità, non è stata effettuata una analisi di sensibilità di tipo deterministico e di tipo probabilistico.

L'analisi a 5 anni evidenzia come risdiplam produca dei risparmi rispetto a nusinersen per un totale di 154.484 € totali per singolo paziente, mentre su un orizzonte di 10 anni il risparmio totale prodotto risulta di 161.146 €. Estendendo pertanto l'orizzonte temporale di analisi, aumenta il risparmio per il SSN.

Tabella 37: Analisi di costo-minimizzazione a 5 anni. Costi totali

Costi annuali							
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale 5 anni	Costo medio annuo
Risdiplam							
Costo farmacologico	132.001 €	128.041 €	124.199 €	120.474 €	116.859 €	621.574 €	124.315 €
Costo somministrazione	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Costo totale per paziente	132.001 €	128.041 €	124.199 €	120.474 €	116.859 €	621.574 €	124.315 €
Nusinersen							
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale 5 anni	Costo medio annuo
Costo farmacologico	263.058 €	127.583 €	123.756 €	120.043 €	116.442 €	750.881 €	150.176 €
Costo somministrazione	8.820 €	4.278 €	4.149 €	4.025 €	3.904 €	25.176 €	5.035 €
Costo totale per paziente	271.878 €	131.861 €	127.905 €	124.068 €	120.346 €	776.058 €	155.212 €

Tabella 38: Analisi di costo-minimizzazione a 5 anni. Costi incremental

Costi incremental (risdiplam vs nusinersen)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Totale 5 anni
Costo farmacologico incrementale	- 131.057 €	458 €	444 €	431 €	418 €	- 129.308 €
Costo somministrazione incrementale	8.820 €	4.278 €	4.149 €	4.025 €	3.904 €	25.176 €
Totali costi incremental	- 139.877 €	3.820 €	3.706 €	3.594 €	3.487 €	- 154.484 €

Tabella 39: Analisi di costo-minimizzazione a 10 anni. Costi totali

Costi annuali												
Risdiplam	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10	Totale 10 anni	Costo medio annuo
Costo farmacologico	132.000,74 €	128.040,72 €	124.199,50 €	120.473,51 €	116.859,31 €	113.353,53 €	109.952,92 €	106.654,33 €	103.454,70 €	100.351,06 €	844.880,23 €	120.697,18 €
Costo somministrazioni	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
Costo totale per paziente	132.000,74 €	128.040,72 €	124.199,50 €	120.473,51 €	116.859,31 €	113.353,53 €	109.952,92 €	106.654,33 €	103.454,70 €	100.351,06 €	844.880,23 €	120.697,18 €
Nusinersen	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10	10 year total	Costo medio annuo
Costo farmacologico	263.058,00 €	127.583,13 €	123.755,64 €	120.042,97 €	116.441,68 €	112.948,43 €	109.559,97 €	106.273,18 €	103.084,98 €	99.992,43 €	973.389,81 €	139.055,69 €
Costo somministrazioni	8.820,00 €	4.277,70 €	4.149,37 €	4.024,89 €	3.904,14 €	3.787,02 €	3.673,41 €	3.563,20 €	3.456,31 €	3.352,62 €	32.636,52 €	4.662,36 €
Costo totale per paziente	271.878,00 €	131.860,83 €	127.905,01 €	124.067,85 €	120.345,82 €	116.735,44 €	113.233,38 €	109.836,38 €	106.541,29 €	103.345,05 €	1.006.026,34 €	143.718,05 €

Tabella 40: Analisi di costo-minimizzazione a 10 anni. Costi incrementali

Costi incrementali (risdiplam vs nusinersen)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6	Anno 7	Anno 8	Anno 9	Anno 10	Totale 10 anni
Costo farmacologico incrementale	- 131.057,26 €	457,59 €	443,86 €	430,55 €	417,63 €	405,10 €	392,95 €	381,16 €	369,72 €	358,63 €	- 128.509,59 €
Costo somministrazione incrementale	- 8.820,00 €	- 4.277,70 €	- 4.149,37 €	- 4.024,89 €	- 3.904,14 €	- 3.787,02 €	- 3.673,41 €	- 3.563,20 €	- 3.456,31 €	- 3.352,62 €	- 32.636,52 €
Totali costi incrementali	- 139.877,26 €	- 3.820,11 €	- 3.705,51 €	- 3.594,34 €	- 3.486,51 €	- 3.381,92 €	- 3.280,46 €	- 3.182,05 €	- 3.086,58 €	- 2.993,99 €	- 161.146,11 €

3.3 Analisi di impatto sul budget

I risultati dell'analisi di impatto sul budget esprimono l'impatto finanziario atteso a seguito dell'introduzione di risdiplam nel mercato.

Alla luce di quanto sopra riportato, è stato possibile calcolare i costi totali associati a ciascuno scenario.

Costi totali per forma di SMA

Si riportano di seguito i costi per forma di SMA associati ai singoli farmaci nei due scenari.

Nella SMA 1 i costi totali per il SSN sono complessivamente molto dipendenti dalla terapia genica Zolgensma (che rimane però invariata nei due scenari); per quanto riguarda lo scenario B i costi farmacologici di risdiplam crescono da 4.390.962 € al primo anno a 7.684.184 € al secondo anno a 11.295.750 € al terzo anno, mentre si riducono i costi farmacologici di nusinersen da 22.184.975 € al primo anno a 18.764.475 € al secondo anno a 14.109.887 € al terzo anno.

I costi totali sono complessivamente inferiori per tutti gli anni nello scenario B rispetto allo scenario A.

Tabella 41: Stima dei costi totali SSN nei due scenari per tipologia di SMA (SMA 1)

		SMA 1					
		Scenario A			Scenario B		
Farmaco	Tipologia costo	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Risdiplam	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ 4.390.962	€ 7.684.184	€ 11.295.750
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ 375.921	€ 657.862	€ 967.058
Nusinersen	Farmaco	€ 28.159.044	€ 28.962.559	€ 29.074.918	€ 22.184.975	€ 18.764.475	€ 14.109.887
	Somministrazione	€ 944.137	€ 971.078	€ 974.845	€ 743.834	€ 629.149	€ 473.087
	Ricoveri	€ 2.671.688	€ 2.766.310	€ 2.781.895	€ 2.115.086	€ 1.792.257	€ 1.350.037
Zolgensma	Farmaco	€ 51.788.100	€ 10.357.620	€ 19.420.538	€ 51.788.100	€ 10.357.620	€ 19.420.538
	Somministrazione	€ 127.478	€ 25.496	€ 47.804	€ 127.478	€ 25.496	€ 47.804
	Ricoveri	€ 350.860	€ 421.032	€ 552.604	€ 350.860	€ 421.032	€ 552.604
Non trattati/BSC	Farmaco	€ 4.319	€ 3.780	€ 3.175	€ 4.319	€ 3.780	€ 3.175
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 682.442	€ 597.137	€ 501.595	€ 682.442	€ 597.137	€ 501.595
Terapie sperimentali	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 200.491	€ 210.516	€ 221.042	€ 200.491	€ 210.516	€ 221.042
Costi totali	Farmaci	€ 79.951.463	€ 39.323.959	€ 48.498.630	€ 78.368.356	€ 36.810.058	€ 44.829.349
	Somministrazione	€ 1.071.615	€ 996.573	€ 1.022.649	€ 871.312	€ 654.645	€ 520.891
	Ricoveri	€ 3.905.481	€ 3.994.995	€ 4.057.136	€ 3.724.801	€ 3.678.804	€ 3.592.336
	Totale SSN	€ 84.928.559	€ 44.315.527	€ 53.578.415	€ 82.964.469	€ 41.143.507	€ 48.942.576

Nella SMA 2 i costi totali per il SSN crescono nei tre anni sia nello scenario A che nello scenario B.

Nello scenario B in particolare, i costi farmacologici di risdiplam crescono da 8.889.288 € al primo anno a 15.556.253 € al secondo anno a 20.254.242 € al terzo anno, mentre si mantengono costanti i costi farmacologici di nusinersen. L'utilizzo crescente di risdiplam è infatti più connesso alla transizione di pazienti dall'uso compassionevole che alla sostituzione di pazienti in trattamento in nusinersen.

Pertanto i costi complessivi aumentano nello scenario B rispetto allo scenario A in tutti e tre gli anni.

Tabella 42: Stima dei costi totali SSN nei due scenari per tipologia di SMA (SMA 2)

SMA 2							
		Scenario A			Scenario B		
Farmaco	Tipologia costo	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Risdiplam	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ 8.889.288	€ 15.556.253	€ 20.254.242
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ 322.692	€ 564.712	€ 735.254
Nusinersen	Farmaco	€ 34.486.904	€ 38.879.446	€ 42.357.632	€ 28.396.835	€ 27.686.231	€ 27.569.313
	Somministrazione	€ 1.156.302	€ 1.303.578	€ 1.420.198	€ 952.110	€ 928.284	€ 924.364
	Ricoveri	€ 1.358.704	€ 1.545.526	€ 1.716.426	€ 1.217.173	€ 1.188.866	€ 1.185.894
Zolgensma	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
Non trattati/BSC	Farmaco	€ 30.550	€ 32.077	€ 33.681	€ 30.550	€ 30.794	€ 29.639
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 537.821	€ 564.712	€ 592.947	€ 537.821	€ 542.123	€ 521.793
Terapie sperimentali	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 580.846	€ 519.535	€ 474.358	€ 365.718	€ 248.473	€ 213.461
Costi totali	Farmaci	€ 34.517.454	€ 38.911.524	€ 42.391.313	€ 37.316.672	€ 43.273.278	€ 47.853.194
	Somministrazione	€ 1.156.302	€ 1.303.578	€ 1.420.198	€ 952.110	€ 928.284	€ 924.364
	Ricoveri	€ 2.477.371	€ 2.629.772	€ 2.783.731	€ 2.443.403	€ 2.544.174	€ 2.656.403
	Totale SSN	€ 38.151.127	€ 42.844.874	€ 46.595.241	€ 40.712.185	€ 46.745.736	€ 51.433.961

Nella SMA 3 i costi totali per il SSN crescono nei tre anni sia nello scenario A che nello scenario B.

Nello scenario B in particolare, i costi farmacologici di risdiplam crescono da 5.007.315 € al primo anno a 10.515.361 € al secondo anno a 13.801.411 € al terzo anno, mentre si riducono i costi farmacologici di nusinersen. I costi complessivi si riducono nello scenario B rispetto allo scenario A.

Tabella 43: Stima dei costi totali SSN nei due scenari per tipologia di SMA (SMA 3)

SMA 3							
		Scenario A			Scenario B		
Farmaco	Tipologia costo	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Risdiplam	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ 5.007.315	€ 10.515.361	€ 13.801.411
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ 96.398	€ 202.435	€ 265.696
Nusinersen	Farmaco	€ 39.895.113	€ 41.940.830	€ 44.091.380	€ 32.818.807	€ 29.960.067	€ 29.660.097
	Somministrazione	€ 1.337.632	€ 1.406.223	€ 1.478.328	€ 1.100.373	€ 1.004.523	€ 994.465
	Ricoveri	€ 900.556	€ 972.220	€ 1.034.815	€ 786.401	€ 719.177	€ 713.183
Zolgensma	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
Non trattati/BSC	Farmaco	€ 22.546	€ 23.673	€ 24.857	€ 22.546	€ 22.644	€ 22.695
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 221.714	€ 232.800	€ 244.440	€ 221.714	€ 222.678	€ 223.184
Terapie sperimentali	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 57.839	€ 40.487	€ 31.883	€ 48.199	€ 40.487	€ 31.883
Costi totali	Farmaci	€ 39.917.659	€ 41.964.503	€ 44.116.237	€ 37.848.668	€ 40.498.072	€ 43.484.204
	Somministrazione	€ 1.337.632	€ 1.406.223	€ 1.478.328	€ 1.100.373	€ 1.004.523	€ 994.465
	Ricoveri	€ 1.180.109	€ 1.245.507	€ 1.311.139	€ 1.152.712	€ 1.184.777	€ 1.233.947
	Totale SSN	€ 42.435.400	€ 44.616.233	€ 46.905.703	€ 40.101.752	€ 42.687.371	€ 45.712.616

La visione complessiva nelle tre tipologie di SMA è riportata in Tabella 44.

Tabella 44: Stima dei costi totali SSN nei due scenari per tipologia di SMA (SMA totale)

SMA TOTALE							
		Scenario A			Scenario B		
Farmaco	Tipologia costo	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Risdiplam	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ 18.287.564	€ 33.755.798	€ 45.351.403
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ -	€ -	€ -	€ 795.011	€ 1.425.009	€ 1.968.008
Nusinersen	Farmaco	€ 102.541.061	€ 109.782.835	€ 115.523.930	€ 83.400.617	€ 76.410.772	€ 71.339.296
	Somministrazione	€ 3.438.071	€ 3.680.879	€ 3.873.370	€ 2.796.317	€ 2.561.956	€ 2.391.916
	Ricoveri	€ 4.930.948	€ 5.284.056	€ 5.533.136	€ 4.118.660	€ 3.700.300	€ 3.249.115
Zolgensma	Farmaco	€ 51.788.100	€ 10.357.620	€ 19.420.538	€ 51.788.100	€ 10.357.620	€ 19.420.538
	Somministrazione	€ 127.478	€ 25.496	€ 47.804	€ 127.478	€ 25.496	€ 47.804
	Ricoveri	€ 350.860	€ 421.032	€ 552.604	€ 350.860	€ 421.032	€ 552.604
Non trattati/BSC	Farmaco	€ 57.415	€ 59.530	€ 61.713	€ 57.415	€ 57.217	€ 55.509
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 1.441.977	€ 1.394.648	€ 1.338.982	€ 1.441.977	€ 1.361.938	€ 1.246.573
Terapie sperimentali	Farmaco	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Somministrazione	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -	€ -
	Ricoveri	€ 839.176	€ 770.538	€ 727.283	€ 614.408	€ 499.476	€ 466.386
Costi totali	Farmaci	€ 154.386.576	€ 120.199.985	€ 135.006.180	€ 153.533.696	€ 120.581.408	€ 136.166.747
	Somministrazione	€ 3.565.550	€ 3.706.374	€ 3.921.175	€ 2.923.795	€ 2.587.452	€ 2.439.720
	Ricoveri	€ 7.562.961	€ 7.870.274	€ 8.152.005	€ 7.320.916	€ 7.407.755	€ 7.482.686
	Totale SSN	€ 165.515.086	€ 131.776.634	€ 147.079.360	€ 163.778.407	€ 130.576.615	€ 146.089.153

Impatto sul budget

I risultati dell'analisi evidenziano come l'introduzione di risdiplam nel contesto della SMA non produca complessivamente un impatto sul budget incrementale sulla spesa farmaceutica (- 0,8 mil € anno 1, + 0,4 mil € anno 2, + 1,1 mil € anno 3).

L'impatto sul budget complessivo invece è di - 4 mil € cumulato su 3 anni se si considerano gli altri costi sanitari considerati (somministrazione, ricoveri). Tale impatto positivo per il SSN è legato sia ai minori costi di somministrazione della terapia con risdiplam ed a una maggiore maneggevolezza, sia ai risultati molto importanti dimostrati negli studi in termini di riduzione delle ospedalizzazioni.

Tabella 44: Risultati dell'analisi di impatto sul budget

SMA TOTALE							
		Scenario A			Scenario B		
		Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costi totali	Farmaci	€ 154.386.576	€ 120.199.985	€ 135.006.180	€ 153.533.696	€ 120.581.408	€ 136.166.747
	Somministrazione	€ 3.565.550	€ 3.706.374	€ 3.921.175	€ 2.923.795	€ 2.587.452	€ 2.439.720
	Ricoveri	€ 7.562.961	€ 7.870.274	€ 8.152.005	€ 7.320.916	€ 7.407.755	€ 7.482.686
	Totale SSN	€ 165.515.086	€ 131.776.634	€ 147.079.360	€ 163.778.407	€ 130.576.615	€ 146.089.153
Budget impact	Farmaci	-€ 852.880	€ 381.423	€ 1.160.566			
	Somministrazione	-€ 641.755	-€ 1.118.923	-€ 1.481.455			
	Ricoveri	-€ 242.045	-€ 462.519	-€ 669.319			
	Totale SSN	-€ 1.736.679	-€ 1.200.019	-€ 990.207			

Scomponendo i risultati di impatto sul budget nelle diverse tipologie di SMA, si evince come, da un punto di vista di spesa farmacologica, l'introduzione di risdiplam comporta un impatto cumulato di - 7,7 mil € nel

triennio nella SMA 1 e di -4,1 mil € nella SMA 3, frutto di un processo di sostanziale sostituzione nei confronti di nusinersen.

Viceversa nella SMA 2, l'introduzione di risdiplam nel mercato crea un impatto incrementale di 12.6 mil €, dovuto al fatto che questa è l'ambito in cui è prevista la transizione di pazienti SMA 2 non trattati o in uso compassionevole, non candidabili alle terapie attualmente disponibili per via delle limitazioni degli stessi per la via di somministrazione o la limitata popolazione target. Si evidenzia inoltre come nella SMA 1, l'introduzione di risdiplam come alternativa alle attuali, potrebbe generare dei risparmi per il SSN.

Tabella 45: Risultati dell'analisi di impatto sul budget per le diverse forme di SMA

		Anno 1	Anno 2	Anno 3	Cumulato
Farmaci	SMA 1	-€ 1.583.107	-€ 2.513.900	-€ 3.669.281	-€ 7.766.289
	SMA 2	€ 2.799.219	€ 4.361.754	€ 5.461.881	€ 12.622.854
	SMA 3	-€ 2.068.991	-€ 1.466.431	-€ 632.033	-€ 4.167.456
	SMA totale	-€ 852.880	€ 381.423	€ 1.160.566	€ 689.110
Altri costi diretti sanitari	SMA 1	-€ 380.983	-€ 658.119	-€ 966.558	-€ 2.005.660
	SMA 2	-€ 238.160	-€ 460.893	-€ 623.161	-€ 1.322.214
	SMA 3	-€ 264.657	-€ 462.430	-€ 561.054	-€ 1.288.141
	SMA totale	-€ 883.800	-€ 1.581.442	-€ 2.150.774	-€ 4.616.015
Costi totali	SMA 1	-€ 1.964.090	-€ 3.172.020	-€ 4.635.839	-€ 9.771.949
	SMA 2	€ 2.561.059	€ 3.900.862	€ 4.838.720	€ 11.300.640
	SMA 3	-€ 2.333.648	-€ 1.928.861	-€ 1.193.087	-€ 5.455.597
	SMA totale	-€ 1.736.679	-€ 1.200.019	-€ 990.207	-€ 3.926.906

Analisi di scenario

In considerazione della rilevanza della dimensione impatto sociale della patologia (Klug 2016), è stato poi valutato uno scenario aggiuntivo in cui si sono considerati nell'analisi i costi a carico dei pazienti e delle famiglie, quali i costi per trasporti e soggiorni per la gestione delle cure, l'assistenza informale. Tali costi sono descritti in dettaglio nella Figura 14.

Figura 14: Costi diretti non sanitari nella SMA (Klug 2016)

Costs for housing	12,854 (38,639)	18 %	10,160 (26,569)	20,001 (50,000)	8,173 (29,107)
Costs for personal assistance for school and work attendance	2,162 (6,694)	3 %	0	4,301 (9,513)	958 (3,794)
Travel expenses	2,800 (6,637)	4 %	2,068 (1,866)	2,040 (2,525)	3,424 (8,661)
Informal care costs	20,170 (28,924)	29 %	31,542 (22,541)	28,571 (35,107)	12,902 (22,173)
Costs for legal advice	9 (37)	0 %	0	12 (37)	8 (39)
Costs for constructional modifications to house	1,860 (3,408)	3 %	833 (2,887)	2,882 (4,511)	1,254 (2,133)
Costs for constructional modifications to automobile	1,116 (2,577)	2 %	1,455 (4,824)	1,751 (3,252)	601 (1,193)
Other expenditures	129 (782)	0 %	20 (69)	110 (847)	156 (783)
Total direct non-medical COI	40,378 (47,464)	58 %	45,957 (39,044)	58,607 (54,214)	26,940 (38,381)

Partendo da tali evidenze, si è stimato il costo associato per ciascun farmaco in analisi. Per quanto riguarda BSC è stato utilizzato il dato dello studio di Klug et al che fa riferimento all'era pre-nusinersen.

In merito alla SMA 1 per nusinersen e risdiplam, data la rilevanza dell'impatto dei costi per ricoveri sul totale, si è assunto che il tasso di riduzione di questi ultimi ultimi potesse essere applicato anche ai costi diretti non sanitari, mentre nella SMA 2 stesso è stato effettuato partendo dal dato di qualità di vita.

Tabella 46: Stima costi diretti non sanitari annuali per farmaco

Costo annuo per paziente	SMA1	SMA 2	SMA 3	Fonte
Farmaco				
Risdiplam	€ 11.831	€ 40.419	€ 18.579	Klug 2016, Servais 2020 AAN, Mercuri 2020 SMA EU
Nusinersen	€ 16.467	€ 58.607	€ 26.940	Klug 2016, Droege 2020
Zolgensma	€ 11.831	€ 0	€ 0	assunto conservativamente uguale a risdiplam
non trattati/BSC	€ 45.957	€ 58.607	€ 26.940	Klug 2016
terapie sperimentali	€ 11.831	€ 40.419	€ 18.579	assunto conservativamente uguale a risdiplam

I risultati dell'analisi evidenziano come un graduale incremento dell'utilizzo di risdiplam possa produrre potenziali risparmi per pazienti e famiglie.

Tabella 47: Stima dei costi diretti non sanitari totali

		Scenario A			Scenario B		
		Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costi diretti non sanitari	SMA 1	€ 195.611	€ 191.207	€ 185.749	€ 187.711	€ 178.040	€ 167.316
	SMA 2	€ 1.024.959	€ 1.038.847	€ 1.049.262	€ 1.007.600	€ 993.713	€ 979.826
	SMA 3	€ 396.518	€ 399.026	€ 400.280	€ 385.233	€ 373.947	€ 368.932
	SMA totale	€ 1.617.088	€ 1.629.079	€ 1.635.291	€ 1.580.543	€ 1.545.700	€ 1.516.073

Sebbene in valore assoluto questi numeri siano inferiori rispetto ai costi a carico SSN, vanno considerati appropriatamente in quanto a carico di famiglie, già duramente colpite dall'impatto della malattia.

Tabella 48: Risultati dell'analisi di impatto sul budget sui costi diretti non sanitari

		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Costi diretti non sanitari	SMA 1	-€ 7.900	-€ 13.167	-€ 18.433
	SMA 2	-€ 17.359	-€ 45.134	-€ 69.436
	SMA 3	-€ 11.285	-€ 25.078	-€ 31.348
	SMA totale	-€ 36.544	-€ 83.379	-€ 119.218

3.4 Sintesi dei risultati

Si riportano di seguito i risultati, in sintesi, delle tre tipologie di valutazione economica condotta.

Risdiplam si è dimostrato dominante (cost-saving) rispetto a nusinersen utilizzando orizzonti temporali di 5 e 10 anni, mentre si è dimostrato costo-efficace nell'orizzonte lifetime, nell'ipotesi di un range di soglia di accettabilità tra 40 e 80 mila € per QALY guadagnato.

Tabella 49: Risultati dell'analisi di costo-utilità in pazienti SMA 1

		lifetime	10 anni	5 anni
costo utilità SMA 1	ICER	64.026,39 €/LY	risdiplam dominante	risdiplam dominante
	ICUR	43.436,63 €/QALY	risdiplam dominante	risdiplam dominante

Nella SMA 2 e 3 dove non è possibile ad oggi definire un beneficio clinico aggiuntivo di una delle due terapie rispetto all'altra, l'analisi di costo minimizzazione a 5 e 10 anni ha mostrato come risdiplam sia un'opzione economicamente vantaggiosa.

Tabella 50: Risultati dell'analisi di costo-minimizzazione in pazienti SMA 2/3

Costi incrementali per paziente (risdiplam – nusinersen)		10 anni	5 anni
Costo minimizzazione SMA 2/3	Farmaci	-€ 128.510	-€ 129.308
	Somministrazione	-€ 32.637	-€ 25.176

L'analisi di impatto sul budget complessiva evidenzia, a seguito dell'introduzione di risdiplam sul mercato, un budget impact neutrale in merito al solo ambito farmacologico nel triennio, con invece risparmi stimati di circa 4 mil € cumulati ampliando la prospettiva di valutazione a tutti i costi a carico SSN.

Tabella 51: Risultati dell'analisi di impatto sul budget in pazienti SMA 1,2,3

		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Budget impact complessivo (SMA 1,2,3)	Farmaci	-€ 1.583.107	-€ 2.513.900	-€ 3.669.281
	Somministrazione	-€ 200.303	-€ 341.929	-€ 501.758
	Ricoveri	-€ 180.680	-€ 316.190	-€ 464.800
	Totale SSN	-€ 1.964.090	-€ 3.172.020	-€ 4.635.839

4. Discussione

L'utilizzo di valutazioni economiche in ambito sanitario ha assunto nel corso degli anni un ruolo di crescente importanza, alla luce dell'esigenza di fornire informazioni utili ai *decision-maker* nel difficile ruolo di continuare a garantire l'innovazione in contesti di risorse scarse all'interno di un sistema universalistico.

I modelli decisionali, siano essi alberi decisionali o modelli di Markov, sono strumenti che dimostrano di rispondere il più delle volte alle esigenze di simulare il decorso di una patologia e l'effetto dei trattamenti su di esso, producendo stime su outcome finali e costi nel lungo termine che alimentano indicatori di costo-efficacia/costo-utilità, utilizzati, seppur con logiche differenti, da diverse agenzie di HTA per definire il valore economico di una nuova tecnologia e supportare le negoziazioni di prezzo. Oltre ai modelli di costo-efficacia/utilità, i più semplici modelli di impatto sul budget trovano notevole spazio in questo contesto, fornendo informazioni cruciali rispetto la sostenibilità del sistema.

Anche in Italia tali valutazioni sono considerate nei processi di valutazione dei farmaci da parte di AIFA che le analizza e le utilizza all'interno delle istruttorie sottoposte al Comitato Prezzi e Rimborso (CPR) per la definizione delle condizioni di prezzo e rimborso dei farmaci. Tali valutazioni sono inoltre particolarmente raccomandate in quegli ambiti decisionali particolarmente complessi, quali ad esempio il caso di farmaci orfani/per malattie rare.

Al fine di leggere come la valutazione economica viene effettivamente utilizzata nei contesti valutativi l'accesso in Italia, è stato pertanto presentato in questo lavoro il caso specifico dell'atrofia muscolare spinale e del medicinale risdiplam, come ambito esemplificativo di una malattia rara in cui l'innovazione è entrata in modo prepotente negli ultimi anni e dove pertanto i decisori si sono trovati (e tuttora si trovano) a dover valutare attentamente gli impatti sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista organizzativo ed economico, in una logica HTA.

Il lavoro svolto ha riguardato lo sviluppo di tre tipologie di analisi diverse la cui sola lettura integrata permette di avere un quadro complessivo degli elementi di efficienza allocativa e di impatto di sostenibilità richiesti da AIFA per le sue valutazioni di accesso ai farmaci.

Entrando nello specifico di quanto emerso da ciascuna valutazione, i risultati della prima analisi hanno evidenziato profili di costo-utilità estremamente positivi per la nuova tecnologia rispetto a quella esistente.

In questo caso è interessante notare come nel breve-medio periodo (5-10 anni) risdiplam sia risultato addirittura cost-saving per il SSN, considerando la sola prospettiva SSN, mentre nello scenario *lifetime* di riferimento l'ICUR prodotto è stato di circa 43.000 €/QALY guadagnato.

Quest'ultimo aspetto è particolarmente interessante poiché ad oggi AIFA non si è espressa formalmente con delle indicazioni esplicite in merito a soglie di accettabilità. Tuttavia, l'accettazione di condizioni di prezzo che

hanno portato ad un ICUR di questo tipo, tendono a far pensare che implicitamente la soglia di accettabilità sia coerente con quelle definite al livello di altri paesi, nell'intorno cioè dei 40.000 €/QALY guadagnato.

Da un punto di vista metodologico, è risultato di fondamentale importanza poter disporre, in assenza di studi di confronto diretto, di analisi di confronto indiretto che hanno permesso di integrare fonti dati diverse grazie all'ausilio di sofisticate tecniche statistiche. Pur essendo valutazioni ormai molto utilizzate, è però evidente che non possono essere considerate allo stesso modo di studi comparativi che dovrebbero essere raccomandati in real life per verificare la correttezza delle stime effettuate da modello. Tale attività è ad oggi piuttosto manchevole nel contesto italiano e dovrebbe probabilmente essere maggiormente promossa (anche da AIFA stessa) come ricerca indipendente. In questo caso sarebbe ulteriormente interessante immaginare in queste raccolte post marketing l'opportunità di raccogliere informazioni di carattere non solo clinico ma anche economico.

La valutazione di costo-utilità si è soffermata poi a studiare ad oggi la sola prospettiva SSN, coerentemente a quelle che sono le indicazioni AIFA; un prossimo ambito di ricerca raccomandato a valle di questo lavoro potrebbe essere quello di indagare maggiormente la prospettiva sociale che, data l'esiguità di informazioni puntuali rispetto alla dimensione delle perdite di produttività del paziente/caregiver nei diversi stati di salute, non è stato possibile includere nel lavoro svolto sinora.

La seconda valutazione presentata è stata una analisi di minimizzazione dei costi in pazienti SMA 2/3. L'elemento interessante di questa parte ha riguardato, non tanto la strutturazione del modello, di per sé piuttosto semplice, quanto la fase a monte di questa di valutazione delle evidenze cliniche comparative e della decisione di procedere considerando le due tecnologie equi-efficaci. La presenza infatti di trial clinici disegnati su popolazioni molto diverse tra di loro, non ha permesso di effettuare valutazioni comparative solide tra i due farmaci. In tale caso, il giudizio di un panel di clinici esperti è stata di aiuto nell'indirizzare la scelta più idonea. Di nuovo, la generazione di evidenze post-marketing è chiave per colmare questo gap informativo.

L'AMC ha evidenziato come risdiplam sia ad oggi economicamente vantaggioso in questi pazienti sia a 5 che a 10 anni rispetto a nusinersen; in questo gioca un ruolo chiave non solo il costo farmacologico ma anche il costo associato alla gestione delle somministrazione di nusinersen che, essendo intratecale, richiede spesso delle procedure di day hospital nelle giornate di terapia (6 somministrazioni/anno 1 e poi 3 somministrazioni/anno negli anni successivi) che un farmaco orale a gestione domiciliare non richiede.

Ovviamente ciò non significa che la terapia orale non sia esente da possibili problematiche gestionali, in particolare per quel che riguarda la aderenza e persistenza al trattamento. Idonee modalità di sostegno ai pazienti/famiglie da un punto di vista di informazione e assistenza domiciliare dovrebbero essere previste dal SSN e potrebbero rappresentare opportunità di partnership pubblico- privato, anche in merito a soluzioni digitali che permettano un monitoraggio a distanza del paziente da parte del centro.

Infine, l'analisi di impatto sul budget si è basata su un approccio cross-sectional di cost-calculator così come indicato dalle linee guida ISPOR internazionali. L'analisi ha confermato la bontà di questo tipo di modelli nello stimare in maniera adeguata la possibile evoluzione del mercato negli scenari con e senza il nuovo farmaco.

I risultati delle analisi hanno mostrato come complessivamente il SSN non dovrebbe risentire di un impatto di spesa farmaceutica incrementale a seguito dell'introduzione di risdiplam. Ciò è dovuto essenzialmente al minore costo terapia complessivo di risdiplam rispetto a nusinersen, in particolare in virtù dell'assenza di dose di carico e di un dosaggio peso dipendente sotto i 20 Kg di peso corporeo. Da notare come, allargando la prospettiva agli altri costi a carico SSN, ci si aspetta addirittura un risparmio complessivo per il SSN nel primo triennio. Sarebbe auspicabile, come già citato, che vi siano studi post-marketing in grado di confermare le stime di costi evitabili in evidenze di costi evitati.

L'aspetto della neutralità di budget inoltre una riflessione rispetto, di nuovo, ad una maggiore comprensione delle logiche valutative di AIFA; all'interno di un ambito in cui la spesa per farmaci è cresciuta molto negli ultimi anni a seguito dei primi farmaci disease modifying, la volontà del decisore è stata quella di identificare delle condizioni che non andassero ad impattare ulteriormente sul sistema.

In tal senso, la lettura integrata dei risultati dei tre modelli sviluppati, trova profonda coerenza nell'aver negoziato una nuova terapia con dei range di costo-utilità coerenti con quelli correntemente citati in altri paesi e dei parametri di impatto finanziario compatibili con le esigenze di non aggravare ulteriormente sul SSN.

In conclusione, l'esperienza di ricerca di questi anni è stata particolarmente interessante perché ha abbinato alla dimensione tecnico-metodologica e scientifica quella più applicativa rispetto alla effettiva esperienza di utilizzo degli strumenti sviluppati.

Avvicinare il mondo della ricerca al mondo delle decisioni è il compito di chi si occupa di Health Technology Assessment e pertanto le analisi ed i modelli decisionali che si sviluppano dovrebbero sempre considerare questo aspetto per cercare di supportare i processi valutativi con informazioni scientificamente solide ma al contempo semplici da comprendere e da utilizzare.

5. Bibliografia

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA avvia la consultazione pubblica sulle Linee Guida per la domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. Disponibile al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-avvia-la-consultazione-pubblica-sulle-linee-guida-per-la-domanda-di-rimborsabilita-e-prezzo-di-un-medicinale>.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'AIFA approva le nuove Linee Guida per la contrattazione dei prezzi e rimborsi dei farmaci. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/-/l-aifa-approva-le-nuove-linee-guida-per-la-contrattazione-dei-prezzi-e-rimborsi-dei-farmaci>.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Le valutazioni economiche nel dossier Prezzo e Rimborso. Valutazioni economiche. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/valutazioni-economiche>

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linea guida per la compilazione del capitolo 9 del dossier. Disponibile al seguente link: <https://www.aifa.gov.it/linea-guida-capitolo-9>.

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Disponibile al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/629739/Regolamento_AIFA_2016_3.pdf

Baranello G, Darras B. T. et al., Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy, *The New England Journal of Medicine*, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2009965

Belisari A et al. Healthcare costs of patients with spinal muscular atrophy. *ISPOR Europe 2018*

Belter L, Cruz R, Jarecki J. Work productivity activity impairment results from the Cure SMA 2018 Community Update Survey. *Neurology* 2019;92 (15 Supl)(P1.9–070

Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998 Apr;13(4):397-409. DOI: 10.2165/00019053-199813040-00003. PMID: 10178664.

Butchbach ME. Copy number variations in the survival motor neuron genes: implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases. *Front Mol Biosci* 2016;3(7).

Calabrò GE, Coratti G, Pera MC, Rumi F. La gestione value based del paziente con atrofia muscolare spinale. *Osservatorio sulla salute*. 2021

CIPE, Provvedimento n. 13 del 2.05.1975, recante: "Determinazione del nuovo metodo di calcolo dei prezzi delle specialità medicinali, modifiche ed integrazioni alle direttive del 27.7.1971"

D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6(71).

Gusset N, Caroline Stalens, Eva Stumpe, Lori Klouvi, Alexandre Mejat, Marie-Christine Ouillade, Mencía de Lemus, Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy, *Neuromuscular Disorders*, 2021, ISSN 0960-8966

Decreto 2 agosto 2019. Pubblicato in GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020, recante: "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810)"

Decreto del 2 agosto 2019, pubblicato in G.U. Serie Generale n.184 del 24-07-2020, recante: “Criteri e modalità con cui l’Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. (20A03810)”

Delibera CIP del 27.07.1978, recante: “Conferma, modifiche ed integrazioni alle direttive emanate con le delibere del 27.07.1971, 2.05.1975 e 17.12.1976”

Delibera CIPE 1° febbraio 2001, n. 3, pubblicata nella GU. n. 73 del 28 marzo 2001, recante: “Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci”;

Delibera CIPE 30 gennaio 1997, n.5, pubblicata nella GU n. 109 del 13 maggio 1997, recante: “Individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci innovativi”

Delibera n.12 del CDA, 8 aprile 2016, recante: “Adozione modifiche Regolamento di organizzazione, amministrazione, dell’ordinamento del personale dell’Agenzia Italiana del Farmaco”

Deliberazione CIPE 25 febbraio 1994, pubblicata in G.U. S.O. n. 74 del 30.3.1994, recante: “Individuazione dei criteri per la determinazione del prezzo medio europeo d’acquisto delle specialità medicinali”.

Deliberazione CIPE del 17 dicembre 1976, recante: “Modifiche ed integrazioni alla delibera del 2 maggio 1975”

Droege M, Sproule D, Arjunji R et al. Economic burden of spinal muscular atrophy in the United States: a contemporary assessment. *J Med Econ* 2019;1–10.

Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.

Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2002;70(2):358–68.

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377(18):1723–1732
Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):197–207

Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., et al. (2013). Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 11(1), 6.

Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A et al. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* 2009;19(12):805–12.

ICER. *The Next Generation of Rare Disease Drug Policy: Ensuring Both Innovation and Affordability*. 2022

Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):58.

Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65.

Legge 23 dicembre 1996 n. 662, pubblicata in G.U. n. 303 del 28.12.1996, recante: "Misure di razionalizzazione della finanza pubblica".

Legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata in G.U. del 28.12.1993, n.303 - S. O. n. 121, recante: "Interventi correttivi di finanza pubblica". Art. 8 "Disposizioni in materia di sanità".

Legge 24 novembre 2003, n. 326 pubblicata nella G.U. n. 274 del 25 Novembre 2003, recante: "Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici"

Lin CW et al. Delay in diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: a systematic literature review. *Pediatric Neurology*. 205

Lopez-Bastida J, Pena-Longobardo LM, Aranda-Reneo I et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):141

Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371(9630):2120–33.

Mazzone E, Bianco F, Martinelli D et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011;21(6):406–12.

Mazzone ES, Mayhew A, Montes J et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle Nerve* 2017;55(6):869–874

Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: a clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012;46(1):1–12.

McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-44. doi: 10.2165/00019053-200826090-00004. PMID: 18767894.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018a;378(7):625–635.

Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy. Part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018b;28(2):103–115.

Noone JM, Whitmire SM, Buchenberger D et al. Impact of spinal muscular atrophy (SMA) on caregivers' daily activities and health-related quality of life. Poster presented at the Cure SMA 23rd International SMA Meeting, June 28–July 1, 2019, Disneyland, Anaheim, CA, USA. 2019b

Novartis. Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-sma-including-prolonged-event-free-survival-motor-milestone-achievement-and-durability-now> (Accessed 7 August 2020).

Pera MC et al. Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: is still and odyssey?

Philips, Z., Ginnelly, L., Sculpher, M., Claxton, K., Golder, S., Riemsma, R., et al. (2004). Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. In NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library.

Poirier A, Weetall M, Heinig K et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6(6):e00447.

Postma, M.J., Noone, D., Rozenbaum, M.H. *et al.* Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose?. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 157 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02283-z>

Qian Y, McGraw S, Henne J et al. Understanding the experiences and needs of individuals with spinal muscular atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol* 2015;15(217).

Ravi B, Harran Chan-Cortes M, Sumner CJ. Gene-targeting therapeutics for neurological disease: lessons learned from spinal muscular atrophy. *Annu. Rev. Med.* 2021.72:1-14

Regolamento del Consiglio dell'Unione Europea (CEE) n. 2309/93 del 22 luglio 1993, recante "Regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, che stabilisce le procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce un'Agenzia europea di valutazione dei medicinali".

Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, Mahajan A, Abrams KR, Hawkins N. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* 2022 Apr;11(5):347-370. doi: 10.2217/ce-2021-0216. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040693.

Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord* 2017;27(5):428–438

Servais L, Baranello G, Masson R et al. FIREFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) Presented at 72st American Academy of Neurology Annual Meeting 2020

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making.* 1993;13(4):322-338. doi:[10.1177/0272989X9301300409](https://doi.org/10.1177/0272989X9301300409)

Stafinski, T., Glennie, J., Young, A. *et al.* HTA decision-making for drugs for rare diseases: comparison of processes across countries. *Orphanet J Rare Dis* **17**, 258 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02397-4>

Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. *Value Health.* 2014;17(1):5-14.

Torbica A, Fornaro G, Rosanna Tarricone, Michael F. Drummond. Do Social Values and Institutional Context Shape the Use of Economic Evaluation in Reimbursement Decisions? An Empirical Analysis, *Value in Health*, Volume 23, Issue 1, 2020, Pages 17-24, ISSN 1098-3015, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.11.001>.

Trundell D, Hall R, Ramsey D et al. Qualitative research to explore the patient and caregiver-reported experience of symptoms and impacts in type 2 and 3 SMA Spinraza the development of a conceptual model. Poster presented at the Cure SMA Researcher Meeting, 23rd International SMA Research Meeting, June 28 – July 1, 2019, Disneyland, Anaheim, CA, USA. 2019a

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017b;12(1):124.

Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995;52(5):518–23