

Impatto economico di 14 programmi di uso compassionevole dei farmaci in Italia, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale

Claudio Jommi¹, Federico Pantellini², Giovanni Giuliani², Marianna Cavazza³

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

²Access Chapter, Roche S.p.A. Monza - Italy

³Cergas, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

The economic impact of 14 compassionate use programs for medicines in Italy, in the perspective of the National Health Service

Background: Compassionate use programs (CUP) for medicines allow patients, not recruited in trials, accessing medicines before marketing approval. The evidence on the economic impact of CUP is limited to one paper that did not include the possible long-term economic impact of medicines used in CUP compared to alternative treatments, like avoided hospitalization costs. This paper aims at covering this information gap, updating and integrating the existing evidence, with a cost analysis in the perspective of the Italian National Health Service (SSN).

Methods: Data were retrieved from the Roche CUP Database, the peer-reviewed literature (e.g. published cost-effectiveness studies, if any), the *gray literature* (e.g. regional documents for the alternative treatment cost) and unpublished data (e.g. cost-effectiveness analysis provided for price and reimbursement negotiation for medicines in CUP).

Results: We retrieved data from 14 CUPs and 3,485 patients (70% affected by tumors) (Jan 2015-August 2022). The alternative treatment mean cost per patient ranged from € 11.1 k to € 18.8 k. The net economic benefit ranged from € 47 million to € 75 million (€ 13.5 k-€ 21.5 k per patient). Avoiding alternative treatments mostly contributes to the economic benefit. The long-term economic impact accounted for 20/30% of the net economic impact. The net economic benefit for cancer drugs ranged from € 12.6 million to € 40.0 million.

Conclusions: Despite research limitations, this paper provides additional evidence on the economic impact of CUP in Italy. This could represent the first step of a broader analysis of the economic impact of early access schemes for drugs.

Keywords: Compassionate use program, Economic impact, Italy

Introduzione

In Italia per uso compassionevole (CU) di farmaci si intende la fornitura a titolo gratuito, da parte dell'azienda farmaceutica, di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica non ancora autorizzato o autorizzato in un'indicazione differente o autorizzato ma non ancora disponibile sul territorio nazionale e destinato al trattamento di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono i pazienti in pericolo di vita, per le quali non sono disponibili valide alternative terapeutiche approvate o che non possono essere incluse in una sperimentazione

clinica o, ai fini della continuità terapeutica, di pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa (DM 7/9/2017). L'accesso ai farmaci mediante programmi di uso compassionevole (CUP) è possibile per i medicinali di cui siano già disponibili dati di studi clinici di fase III o II (a seconda della patologia) e che siano positivi sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Nel caso delle malattie rare e dei tumori rari, è sufficiente che siano disponibili i risultati di studi clinici di fase I già conclusi che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del farmaco alle medesime dosi e posologie di trattamento anche in indicazioni differenti approvate; in tali casi, la richiesta deve essere fondata sul prevedibile beneficio in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale. L'accesso ai farmaci attraverso CU prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica.

La letteratura sull'impatto dei CUP su *assessment/appraisal* dei farmaci, aspetti organizzativi e impatto economico-finanziario è piuttosto limitata. Alcuni contributi hanno indagato circa l'utilizzo di dati provenienti da CUP, a

Received: November 23, 2023

Accepted: March 27, 2024

Published online: May 21, 2024

This article includes supplementary materials.

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi

email: claudio.jommi@uniupo.it



integrazione degli studi sperimentali, a livello registrativo (1) e di valutazione comparativa ai fini dell'accesso, con riferimento nello specifico al NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) in Inghilterra (2). Sono presenti poi in letteratura due analisi percettive effettuate nei Paesi Bassi. In un primo paper (3) vengono riportati i risultati di una valutazione da parte di 14 medici specialisti espressa nell'ambito di interviste individuali e di questionari *online*. Lo studio evidenzia una variabilità di opinioni: alcuni considerano i CUP una parte integrante del loro lavoro, mentre altri non sono favorevoli all'utilizzo di farmaci non ancora approvati e/o raccomandati dalle Linee Guida. Nel secondo articolo (4) si descrivono i risultati di un'indagine, effettuata tramite un'intervista, su pazienti con malattie croniche o potenzialmente mortali. I pazienti evidenziano una generale apertura ai trattamenti non ancora approvati, ma a condizione di essere informati su tutte le opzioni terapeutiche disponibili e sulla possibilità di interrompere la terapia e di prevedere, comunque, una stretta interazione con il medico curante.

Esistono poi alcune evidenze di impatto di schemi di accesso precoce finanziati a livello pubblico (5). Tali evidenze riguardano in particolare la Francia, paese che ha una lunga esperienza su tali schemi di accesso, e mostrano una maggiore probabilità di rimborso per i farmaci già inseriti in schemi di accesso precoce (6,7), una valutazione della dimensione temporale dell'accesso precoce (8,6) e gli effetti dell'inserimento in tali programmi sui tempi negoziali di Prezzo e Rimborso (P&R) (7).

Sul fronte della valutazione di impatto economico, esiste di fatto un solo paper (9), che ha stimato l'effetto economico di 11 CUP per 2.713 pazienti nel periodo tra marzo 2015 e dicembre 2020. Lo studio di Jommi et al. (9) si è focalizzato sui costi potenzialmente risparmiati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per effetto del mancato utilizzo di terapie alternative a quella utilizzata nei CUP al netto dei costi incrementali generati (i) dagli effetti collaterali gravi, vale a dire che producono un ricovero ospedaliero, delle terapie nei CUP, (ii) dall'utilizzo di prestazioni diagnostiche che vanno oltre la pratica clinica e (iii) da farmaci forniti in combinazione con quello nei CUP e non coperti dall'industria. Tali risparmi sono stati stimati in un range compreso tra i 26 e i 51 milioni di euro. L'analisi non ha incluso invece i costi degli effetti collaterali potenzialmente generati da farmaci alternativi ai CUP e quelli di medio-lungo periodo sui costi prodotti dalle differenze di efficacia (o da altre componenti della gestione del farmaco, come la diversa somministrazione del farmaco) tra farmaco nei CUP e le alternative utilizzate nella pratica clinica. Un secondo paper ha analizzato la diffusione dei CUP a livello regionale, ma senza valutarne l'impatto economico (10). Un terzo paper ha analizzato il costo che i farmaci, oggetto di richieste nominali in CU, avrebbero avuto se utilizzati a prezzo di rimborso (11).

Scopo del presente contributo è aggiornare l'analisi di Jommi et al. (9), includendo anche le valutazioni di impatto economico delle dimensioni non incluse dal precedente paper, incorporate in studi di costo-efficacia: si tratta del costo netto generato dai differenziali di efficacia o da dimensioni non catturate dal costo di terapia e dal costo di gestione degli effetti collaterali dei farmaci alternativi potenzialmente utilizzati in pratica clinica. L'analisi di costo-efficacia, oltre a

integrare le analisi precedentemente effettuate, consente in linea di principio di valutare l'impatto economico dei CUP in assenza di alternative terapeutiche potenzialmente utilizzabili/utilizzate nella pratica clinica, valutando gli effetti di un mancato trattamento/trattamento con *Best Supportive Care* (BSC). La prospettiva adottata è quella del SSN.

Metodo

Il paper si è basato sulla metodologia già utilizzata in Jommi et al. (9), a cui si rimanda per maggiori dettagli, e su dati provenienti dal Database CUP di Roche, da altre fonti pubbliche e dagli studi di costo-efficacia pubblicati o presentati per la negoziazione del P&R.

Come già specificato, l'analisi è stata effettuata nella prospettiva del SSN, considerando:

- il costo che il SSN ha potenzialmente evitato grazie al mancato utilizzo di terapie alternative al farmaco usato nei CUP;
- il costo che il SSN ha sostenuto per i farmaci somministrati in associazione a quelli nei CUP e non coperti dall'industria;
- il costo delle prestazioni diagnostiche necessarie all'identificazione dell'eleggibilità al trattamento, non coperte dall'industria e che non sarebbero state sostenute in caso di utilizzo di terapie alternative (prestazioni che vanno oltre la pratica clinica);
- il costo di gestione degli effetti collaterali generati dai farmaci utilizzati nei CUP e/o dai farmaci erogati in associazione ai farmaci utilizzati nei CUP;
- il costo degli effetti collaterali potenzialmente evitati per effetto del mancato utilizzo di terapie alternative;
- l'effetto netto dei costi collegati al differenziale di efficacia dei farmaci nei CUP rispetto a potenziali alternative terapeutiche.

L'individuazione delle terapie alternative è avvenuta sulla base dello studio clinico registrativo del farmaco nei CUP (se designato come studio *head to head*) o di altre fonti (Linee Guida nazionali ed europee o schede regionali dei farmaci).

La stima del costo delle terapie alternative e degli eventuali farmaci forniti in associazione con il farmaco fornito nei CUP e non coperti dall'azienda si è basata:

- sulla stima diretta di costo unitario desunta da schede regionali o da altre pubblicazioni;
- sul prezzo unitario più basso, al momento del trattamento del paziente, al netto delle riduzioni di legge (5%+5% se applicato) × dose unitaria da scheda tecnica × durata media se disponibile (o mediana) del trattamento desunta da scheda tecnica se esistente o da fonti regionali;
- nel caso di assenza di dati pubblici su tali costi, sul Dossier di P&R fornito da Roche per i farmaci oggetto di CUP.

Nelle tabelle che illustrano i risultati, i costi fanno riferimento allo scenario di minima (costo medio trattamento del farmaco più economico) e di massima (costo medio trattamento del farmaco più costoso).



Le procedure diagnostiche, non coperte dall'azienda e che non sarebbero state necessarie se fossero state utilizzate le terapie alternative, sono state valorizzate alla tariffa prevista dal Nomenclatore Tariffario Nazionale vigente al momento dell'erogazione della prestazione (DM 22/7/1996) o di Nomenclatori Tariffari Regionali, se tali procedure non sono incluse in quello nazionale.

I casi di ricovero generati da effetti collaterali sono stati estratti da un Database globale di dati aggregati e anonimizzati, fornito da Roche e riferito specificamente ai pazienti in CUP. Sono stati considerati solo gli effetti collaterali generati dal farmaco nel CUP e/o dai farmaci ad esso associati da almeno uno dei due rilevatori (azienda o medico segnalatore). La valorizzazione economica dei ricoveri è avvenuta sulla base delle tariffe nazionali massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti vigenti al momento dell'erogazione di tali prestazioni (DM 18/10/2022).

Gli altri costi (effetti collaterali potenzialmente generati da farmaci alternativi, eventuali differenze di costo nella gestione delle terapie e costi netti generati nel medio-lungo periodo dal differenziale del profilo di efficacia) sono stati desunti da studi di costo-efficacia (parte di costo comparativo) pubblicati o inclusi nel dossier di P&R fornito da Roche ad AIFA (Agenzia Italiano del Farmaco) per i farmaci oggetto di CUP.

L'uso dei dati di costo-efficacia è stato preceduto da una verifica della comparabilità dei pazienti reclutati in CUP rispetto a quelli reclutati negli studi clinici del farmaco oggetto di CUP. Va specificato che le analisi di costo-efficacia non riguardano tutte le possibili alternative disponibili e considerate nella valutazione dei costi di terapia potenzialmente evitati. Nello specifico, si è fatto riferimento al comparatore utilizzato negli studi di costo-efficacia pubblicati o inclusi nel dossier sottomesso da Roche ad AIFA per la negoziazione del P&R dei farmaci oggetto di CUP, che rappresentano la terapia che si avvicina maggiormente allo *Standard of Care* (SoC).

Risultati

I CUP oggetto di questa analisi sono 16, di cui 4 aggiuntivi rispetto a quelli analizzati in Jommi et al. (9) e 9 con dati aggiornati rispetto alla precedente analisi. I pazienti complessivamente inseriti in tali programmi sono 3.680 al 31 agosto 2022 (Tab. supplementare A).

I pazienti in oggetto fanno riferimento a trattamenti ricevuti solamente nel CUP.

Nel dettaglio, si segnala che sono stati esclusi dall'analisi:

- i due CUP attivati con risdiplam (nell'ambito dell'Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 e 2 - SMA 1 e 2), in quanto i pazienti nei CUP non sono candidabili a trattamenti alternativi e l'analisi di costo-efficacia disponibile rispetto alla BSC non è stata adattata al contesto italiano (SMA 1) o non include il confronto rispetto all'assenza di trattamento (SMA 2);
- il CUP attivato con entrectinib per l'indicazione agnostica in quanto non erano presenti alternative terapeutiche al momento dell'ingresso dei pazienti in CUP.

Per il CUP di pralsetinib (nell'ambito delle seguenti patologie: carcinoma midollare della tiroide, MTC, metastatico o localmente avanzato positivo per mutazione di RET; carcinoma della tiroide positivo per fusione di RET-DTC; carcinoma differenziato della tiroide), un paziente non è stato inserito in quanto non tipizzato rispetto alle mutazioni di riferimento.

I pazienti complessivamente considerati sono 3.485 (95% dei pazienti presenti nel Database CUP), di cui 2.440 (70%) trattati con farmaci onco-ematologici.

I costi unitari delle terapie alternative sono estremamente variabili e vanno da poco più di 1.500 € a oltre 115.000 €, con un valore medio compreso, a seconda che si considerino le terapie meno costose e quelle più costose, tra 11.100 euro e 18.800 euro. La Tabella supplementare B riporta i costi unitari delle terapie alternative (terapia a costo minimo, massimo, Interquartile Range (IQR)).

Per 9 programmi sui 14 inclusi, è stato inserito il saldo dell'analisi di costo efficacia, 7 derivanti dal Dossier di P&R per i farmaci oggetto di CUP (dato non pubblicato). Anche il valore del saldo netto è molto diverso da CUP a CUP, con un livello di variabilità estremamente influenzato dai costi delle terapie alternative. In 5 CUP sono previste prestazioni diagnostiche strumentali che vanno oltre la pratica clinica e che non sarebbero state erogate nel caso di utilizzo di terapie alternative.

La Tabella 1 illustra i dati di costo generati dagli eventi avversi gravi (che generano ricovero ospedaliero) derivanti dall'uso dei farmaci nei CUP o dei farmaci associati a quelli utilizzati nei CUP. Mediamente si registra un ricovero ogni 30 pazienti trattati e il costo unitario medio (per il quale è stata utilizzata come *proxy* la tariffa per la prestazione di ricovero associata) è di 2.167 €, mentre i ricoveri per eventi avversi gravi pesano in media per 44 € per tutti i pazienti nei CUP.

Complessivamente l'inserimento dei pazienti nei CUP produce una riduzione di costo, a seconda degli scenari considerati per ogni CUP (costo medio, minore e maggiore, dello SoC utilizzato), compreso tra 47,1 e 75 milioni di euro (Tab. 2). Tale riduzione di costo è generata:

- per il 70%-80% dal saldo netto tra costo evitato potenziale dell'uso di alternative terapeutiche e spesa aggiuntiva sostenuta dal SSN per la gestione degli eventi avversi gravi e le prestazioni diagnostiche non coperte dall'azienda sponsor e che vanno oltre la pratica clinica al momento dell'erogazione del farmaco;
- per il restante 30%-20% dal saldo netto del costo derivante dagli studi di costo-efficacia, generato principalmente dai risparmi potenziali riferibili al differenziale di efficacia e al conseguente minor consumo di risorse legato a trattamenti o a ospedalizzazioni nel medio/lungo termine.

La riduzione media del costo per paziente è compresa tra 13,5 mila euro e 21,5 mila euro, anche in questo caso, a seconda degli scenari considerati per ogni CUP (costo medio, minore e maggiore, dello SoC utilizzato).

Con riferimento ai farmaci oncologici, il ricorso al CUP produce una riduzione di costi compresa tra 12,6 e 40,5 milioni di euro. La riduzione di costo è interamente prodotta dal saldo tra costo evitato dal potenziale uso di alternative

TABELLA 1 - Eventi avversi gravi (con ricovero) e relativo costo sostenuto per i pazienti nei CUP

Programma	Effetti collaterali	Numero ricoveri	Costo medio per ricovero	Pazienti	% su totale pazienti in CUP	Costo totale	Costo medio per paziente in CUP
AG40661-Polatumumab (DLBCL)	21 ospedalizzazioni (13,9% dei pazienti) a un costo medio di 2.478 €	21	2.478 €	151	13,9%	52.048	345 €
AG40852-Entrectinib (NSCLC ROS-1+)*	–	0	–	14	0,0%	0	0 €
AG41381-Risdiplam (SMA 1)°	–	0	–	43	0,0%	0	0 €
AG42025-Risdiplam (SMA 2)°	1 ospedalizzazione (0,7% dei pazienti) a un costo di 728 €	1	728 €	147	0,7%	728	5 €
AG42295-Mosunetuzumab (FL)	–	0	–	3	0,0%	0	0 €
AG42296-Glofitamab (DLBCL, tFL, PMBCL)	2 ospedalizzazioni (7,7% dei pazienti) a un costo di 960 €	2	960 €	26	7,7%	1.919	74 €
AG43320-Pralsetinib (NSCLC RET+)	1 ospedalizzazione (1,6% dei pazienti) a un costo di 728 €	1	728 €	63	1,6%	728	12 €
AG43388-Pralsetinib (Tiroide MTC e DTC)^	–	0	0 €	17	0,0%	0	0 €
AL41528-Atezolizumab (NSCLC)	2 ospedalizzazioni (1,6% dei pazienti) a un costo di 1.848 €	2	1.848 €	125	1,6%	3.695	30 €
AL41711-Trastuzumab emtansine (Mammella HER2+)	4 ospedalizzazioni (0,3% dei pazienti) a un costo di 2.019 €	4	2.019 €	1.255	0,3%	8.075	6 €
AL41712-Atezolizumab (TNBC)	2 ospedalizzazioni (2,1% dei pazienti) a un costo di 1.848 €	2	1.848 €	94	2,1%	3.695	39 €
MA30130-Ocrelizumab (PPMS)	13 ospedalizzazioni (1,6% dei pazienti) a un costo medio di 2.335 €	17	2.335 €	1.045	1,6%	39.699	38 €
ML39740-Atezolizumab (Carcinoma uroteliale)	5 ospedalizzazioni (3,2% dei pazienti) a un costo medio di 1.919 €	7	1.919 €	222	3,2%	13.430	60 €
ML40066-Alectinib (NSCLC ALK+ II)	–	0	–	226	0,0%	0	0 €
MO29499-Alectinib (NSCLC ALK+ I)	–	0	–	21	0,0%	0	0 €
MO29746-Cobimetinib (Melanoma BRAF+)	14 ospedalizzazioni (6,1% dei pazienti) a un costo medio di 2.029 €	14	2.029 €	228	6,1%	28.404	125 €
Totale	71 ospedalizzazioni (1,9% sulla popolazione totale in CUP) per un costo medio di 2.147 € per ricovero e di 41 € per tutti i pazienti in CUP	71	2.147 €	3.680	1,9%	152.421	41 €
Totale inclusi	70 ospedalizzazioni (2% sulla popolazione totale in CUP) per un costo medio di 2.167 € per ricovero e di 44 € per tutti i pazienti in CUP	70	2.167 €	3.485	2,0%	151.693	44 €

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e DM 18/10/2012.

DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; DTC: Carcinoma differenziato della tiroide; FL: Linfoma follicolare; MTC: Carcinoma midollare della tiroide; NSCLC: Tumore al polmone non a piccole cellule; PMBCL: Linfoma primitivo a cellule B del mediastino; PPMS: Sclerosi multipla primariamente progressiva; SMA: Atrofia muscolare spinale; tFL: Linfoma follicolare trasformato; TNBC: Cancro alla mammella triplo negativo.

terapeutiche e costi netti per il SSN (costo incrementale del programma e saldo netto degli effetti della costo-efficacia). Questi ultimi sono in genere positivi per i singoli programmi (Tab. 3) e per gli oncologici nel loro complesso, ma il dato su tutti i CUP è fortemente influenzato dal saldo netto negativo della costo-efficacia di ocrelizumab che è il CUP con il più alto numero di pazienti (Tab. supplementare A).

Il saldo complessivo del differenziale di costo negli studi di costo-efficacia è invece di poco positivo e fortemente influenzato dai valori di entrectinib (NSCLC ROS-1+) e, in misura minore, di atezolizumab (cancro alla mammella triplo negativo, TNBC).

La riduzione media del costo per paziente è compresa tra 5,2 mila euro e 16,6 mila euro.

TABELLA 2 - Effetto economico dei CUP (dato complessivo)

Totale			Totale oncologici		
Pazienti (numero) (a)	3.485		Pazienti (numero) (a)	2.440	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	11.106 €	18.809 €	Costo medio SoC (b)	7.779 €	18.781 €
Costo totale SoC (c)	38.705.625 €	65.550.029 €	Costo totale SoC (c)	18.981.234 €	45.825.638 €
Costo medio per CUP (d)	-2.400 €	-2.724 €	Costo medio per CUP (d)	2.627 €	2.164 €
Costo totale per CUP (e)	-8.364.211 €	-9.494.377 €	Costo totale per CUP (e)	6.410.532 €	5.280.366 €
Costo medio netto (f)	-13.506 €	-21.534 €	Costo medio netto (f)	-5.152 €	-16.617 €
- Netto CEA (h)	-9.628 €	-17.331 €	- Netto CEA (h)	-5.692 €	-16.694 €
- CEA (g)	-3.878 €	-4.203 €	- CEA (g)	540 €	77 €
Costo totale netto (i)	-47.069.836 €	-75.044.407 €	Costo totale netto (i)	-12.570.701 €	-40.545.271 €
- Netto CEA (l)	-33.553.522 €	-60.397.926 €	- Netto CEA (l)	-13.889.207 €	-40.733.611 €
- CEA (m)	-13.516.314 €	-14.646.480 €	- CEA (m)	1.318.506 €	188.340 €

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e altre fonti citate nella Tabella supplementare A.

SoC = Standard of Care (terapie alternative). Il costo medio/totale per SoC rappresenta un costo potenziale evitato dal CUP. Il costo medio/totale per CUP rappresenta il saldo di tutte le altre voci, eccetto il costo potenziale dello SoC (se negativo, vi è una riduzione di costo). Il costo medio/totale netto è il saldo complessivo delle due voci precedenti (se negativo, vi è una riduzione di costo). Nello specifico: (b) = (c/a); (d) = (e/a); (f) = (d-b); (i) = (e-c). Il costo medio è un costo per paziente. Il dato per l'analisi costo-efficacia (CEA) è il costo riferito al caso-base.

TABELLA 3 - Effetto economico dei CUP (dato specifico per CUP)

AG40661–Polatuzumab (DLBCL)			AL41711–Trastuzumab emtansine (Mammella HER2+)		
Pazienti (numero) (a)	151		Pazienti (numero) (a)	1.255	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	1.526 €	56.658 €	Costo medio SoC (b)	3.780 €	6.854 €
Costo totale SoC (c)	230.426 €	8.555.298 €	Costo totale SoC (c)	4.743.900 €	8.601.770 €
Costo medio per CUP (d)	603 €	345 €	Costo medio per CUP (d)	260 €	395 €
Costo totale per CUP (e)	91.006 €	52.048 €	Costo totale per CUP (e)	325.866 €	495.291 €
Costo medio netto (f)	-923 €	-56.313 €	Costo medio netto (f)	-3.520 €	-6.459 €
- Netto CEA (h)	-1.181 €	-56.313 €	- Netto CEA (h)	-3.520 €	-6.594 €
- CEA (g)	258 €	nd	- CEA (g)	nd	135 €
Costo totale netto (i)	-139.420 €	-8.503.250 €	Costo totale netto (i)	-4.418.034 €	-8.106.479 €
- Netto CEA (l)	-178.378 €	-8.503.250 €	- Netto CEA (l)	-4.418.034 €	-8.275.904 €
- CEA (m)	38.958 €	nd	- CEA (m)	nd	169.425 €
AG40852–Entrectinib (NSCLC ROS–1+)*			AL41712–Atezolizumab (TNBC)		
Pazienti (numero) (a)	14		Pazienti (numero) (a)	94	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	79.019 €		Costo medio SoC (b)	7.036 €	
Costo totale SoC (c)	1.106.272 €		Costo totale SoC (c)	661.403 €	
Costo medio per CUP (d)	80.319 €		Costo medio per CUP (d)	2.178 €	
Costo totale per CUP (e)	1.124.466 €		Costo totale per CUP (e)	204.761 €	
Costo medio netto (f)	1.300 €		Costo medio netto (f)	-4.858 €	
- Netto CEA (h)	-79.019 €		- Netto CEA (h)	-6.997 €	
- CEA (g)	80.319 €		- CEA (g)	2.139 €	
Costo totale netto (i)	18.194 €		Costo totale netto (i)	-456.642 €	
- Netto CEA (l)	-1.106.272 €		- Netto CEA (l)	-657.708 €	
- CEA (m)	1.124.466 €		- CEA (m)	201.066 €	

(Continua)



TABELLA 3 - (Continua)

AG42295–Mosunetuzumab (FL)			MA30130–Ocrelizumab (PPMS)		
Pazienti (numero) (a)	3		Pazienti (numero) (a)	1.045	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	14.952 €	117.839 €	Costo medio SoC (b)	18.875 €	
Costo totale SoC (c)	44.856 €	353.517 €	Costo totale SoC (c)	19.724.392 €	
Costo medio per CUP (d)	0 €	258 €	Costo medio per CUP (d)	-14.139 €	
Costo totale per CUP (e)	0 €	774 €	Costo totale per CUP (e)	-14.774.744 €	
Costo medio netto (f)	-14.952 €	-117.581 €	Costo medio netto (f)	-33.014 €	
- Netto CEA (h)	-14.952 €	-117.839 €	- Netto CEA (h)	-18.818 €	
- CEA (g)	nd	258 €	- CEA (g)	-14.196 €	
Costo totale netto (i)	-44.856 €	-352.743 €	Costo totale netto (i)	-34.499.135 €	
- Netto CEA (l)	-44.856 €	-353.517 €	- Netto CEA (l)	-19.664.315 €	
- CEA (m)	nd	774 €	- CEA (m)	-14.834.820 €	
AG42296–Glofitamab (DLBCL, tFL, PMBCL)			ML39740–Atezolizumab (Carcinoma uroteliale)		
Pazienti (numero) (a)	26		Pazienti (numero) (a)	222	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	7.576 €		Costo medio SoC (b)	3.674 €	32.223 €
Costo totale SoC (c)	196.976 €		Costo totale SoC (c)	815.602 €	7.153.506 €
Costo medio per CUP (d)	74 €		Costo medio per CUP (d)	60 €	
Costo totale per CUP (e)	1.919 €		Costo totale per CUP (e)	13.430 €	
Costo medio netto (f)	-7.502 €		Costo medio netto (f)	-3.613 €	-32.163 €
- Netto CEA (h)	-7.502 €		- Netto CEA (h)	-3.613 €	-32.163 €
- CEA (g)	nd		- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-195.057 €		Costo totale netto (i)	-802.172 €	-7.140.076 €
- Netto CEA (l)	-195.057 €		- Netto CEA (l)	-802.172 €	-7.140.076 €
- CEA (m)	nd		- CEA (m)	nd	nd
AG43320–Pralsetinib (NSCLC RET+)			ML40066–Alectinib (NSCLC ALK+ II)*		
Pazienti (numero) (a)	63		Pazienti (numero) (a)	226	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	6.109 €		Costo medio SoC (b)	2.984 €	14.500 €
Costo totale SoC (c)	384.871 €		Costo totale SoC (c)	674.409 €	3.277.000 €
Costo medio per CUP (d)	-637 €		Costo medio per CUP (d)	0 €	
Costo totale per CUP (e)	-40.115 €		Costo totale per CUP (e)	0 €	
Costo medio netto (f)	-6.746 €		Costo medio netto (f)	-2.984 €	-14.500 €
- Netto CEA (h)	-6.016 €		- Netto CEA (h)	-2.984 €	-14.500 €
- CEA (g)	-730 €		- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-424.987 €		Costo totale netto (i)	-674.409 €	-3.277.000 €
- Netto CEA (l)	-379.002 €		- Netto CEA (l)	-674.409 €	-3.277.000 €
- CEA (m)	-45.984 €		- CEA (m)	nd	nd

AG43388–Pralsetinib (Tiroide MTC e DTC) [^]			MO29499–Alectinib (NSCLC ALK+ I)		
Pazienti (numero) (a)	17		Pazienti (numero) (a)	21	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	47.583 €	56.611 €	Costo medio SoC (b)	20.350 €	44.860 €
Costo totale SoC (c)	808.903 €	962.383 €	Costo totale SoC (c)	427.350 €	942.060 €
Costo medio per CUP (d)	124 €		Costo medio per CUP (d)	106 €	-59.961 €
Costo totale per CUP (e)	2.115 €		Costo totale per CUP (e)	2.232 €	-1.259.175 €
Costo medio netto (f)	-47.458 €	-56.486 €	Costo medio netto (f)	-20.244 €	-104.821 €
- Netto CEA (h)	-47.458 €	-56.486 €	- Netto CEA (h)	-20.244 €	-44.754 €
- CEA (g)	nd	nd	- CEA (g)	nd	-60.067 €
Costo totale netto (i)	-806.787 €	-960.267 €	Costo totale netto (i)	-425.118 €	-2.201.235 €
- Netto CEA (l)	-806.787 €	-960.267 €	- Netto CEA (l)	-425.118 €	-939.828 €
- CEA (m)	nd	nd	- CEA (m)	nd	-1.261.407 €

AL41528–Atezolizumab (NSCLC)			MO29746–Cobimetinib (Melanoma BRAF+)		
Pazienti (numero) (a)	125		Pazienti (numero) (a)	228	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	9.395 €	33.761 €	Costo medio SoC (b)	33.824 €	41.274 €
Costo totale SoC (c)	1.174.393 €	4.220.110 €	Costo totale SoC (c)	7.711.872 €	9.410.472 €
Costo medio per CUP (d)	6.479 €		Costo medio per CUP (d)	16.995 €	
Costo totale per CUP (e)	809.920 €		Costo totale per CUP (e)	3.874.932 €	
Costo medio netto (f)	-2.916 €	-27.282 €	Costo medio netto (f)	-16.829 €	-24.279 €
- Netto CEA (h)	-2.916 €	-27.282 €	- Netto CEA (h)	-16.829 €	-24.279 €
- CEA (g)	nd	nd	- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-364.473 €	-3.410.190 €	Costo totale netto (i)	-3.836.940 €	-5.535.540 €
- Netto CEA (l)	-364.473 €	-3.410.190 €	- Netto CEA (l)	-3.836.940 €	-5.535.540 €
- CEA (m)	nd	nd	- CEA (m)	nd	nd

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e altre fonti citate nella Tabella supplementare A.

SoC = Standard of Care (terapie alternative). Il costo medio/totale per SoC rappresenta un costo potenziale evitato dal CUP. Il costo medio/totale per CUP rappresenta il saldo di tutte le altre voci, eccetto il costo potenziale dello SoC (se negativo, vi è una riduzione di costo). Il costo medio/totale netto è il saldo complessivo delle due voci precedenti (se negativo, vi è una riduzione di costo). Nello specifico: (b) = (c/a); (d) = (e/a); (f) = (d-b); (i) = (e-c). Il costo medio è un costo per paziente. Il dato per l'analisi costo-efficacia (CEA) è il costo riferito al caso-base.

La Tabella 3 illustra gli effetti economici per ogni CUP. Con la sola eccezione del CUP di entrectinib (nell'indicazione NSCLC ROS-1+), fortemente influenzato dall'incremento importante di costo nell'analisi costo-efficacia, tutti i CUP producono una riduzione netta di costo. Il programma con il risparmio complessivo più importante (34,5 milioni di euro) è quello di ocrelizumab (sclerosi multipla primariamente progressiva), risparmio dovuto soprattutto alla numerosità dei pazienti interessati, ma anche a una riduzione significativa dei costi unitari per paziente. La riduzione del costo unitario è massima per il CUP di mosunetuzumab (linfoma follicolare recidivato/refrattario) nello scenario di utilizzo del farmaco alternativo più costoso (idelalisib) e pari a 117,6 mila euro.

Discussione

Il presente contributo ha analizzato gli effetti economici sul SSN di 14 CUP attivati in Italia da Roche su 3.485 pazienti, aggiornando e integrando una precedente analisi sul tema (9). Attualmente sono 93 i CUP attivati in Italia, di cui 17 nel 2023, vale a dire successivamente al dato riferito all'ultimo paziente tracciato nella presente analisi (agosto 2022) (12). Non è disponibile il numero di pazienti trattati nei CUP in Italia e non è quindi possibile valutare l'incidenza dei pazienti inclusi nei 14 CUP considerati rispetto al numero complessivo nazionale.

Dallo studio emerge come i CUP rappresentino una fonte di riduzione dei costi. Anche considerando i costi aggiuntivi

per il SSN (prestazioni diagnostiche oltre la pratica clinica e non rimborsate dall'azienda farmaceutica, gestione degli effetti collaterali gravi delle terapie nei CUP), incorporando l'effetto netto della terapia sul percorso prospettico del paziente e considerando il costo potenzialmente evitato di alternative, che, pur non essendo considerate "valide", vengono comunque utilizzate nella pratica clinica in assenza di altre soluzioni, i CUP hanno comportato un costo netto evitato per i 3.485 pazienti considerati compreso tra i 47 e i 75 milioni di euro (tra 13.506 e 21.534 euro per paziente trattato con farmaco nel CUP).

Non ci sono dati confrontabili se non lo studio di Jommi et al. (9): su 11 CUP e 2.713 pazienti, i costi evitati sono stati stimati tra 26 e 51 milioni euro (tra 9.769 e 18.653 euro per paziente).

In generale, l'inclusione del costo netto relativo a voci diverse da quelle dello studio pubblicato nel 2021 derivante dalle analisi di costo-efficacia (valore negativo se si considerano tutti i CUP) genera un aumento dei costi evitati per paziente.

L'unico altro studio sull'impatto economico dell'uso compassionevole (11) ha considerato 110 pazienti trattati su richiesta del farmaco per uso nominale, adottando un approccio diverso: lo studio ha stimato la spesa che il SSN avrebbe sostenuto se tali farmaci fossero stati disponibili al prezzo successivamente negoziato. Le stime del costo medio evitato per paziente sono quindi superiori a quelle del presente studio: in genere, il prezzo di nuovi farmaci è maggiore rispetto alle alternative terapeutiche. Il costo medio evitato sarebbe, secondo tale studio, di poco superiore ai 45.000 euro per paziente, con un risparmio complessivo di circa 5,5 milioni di euro.

L'analisi presenta alcuni limiti.

I dati di costo inseriti sono in parte effettivi (costi generati dal CUP) e in parte potenziali (costi evitati per il possibile mancato utilizzo di terapie alternative). Si tratta quindi di voci di costo eterogenee, ma questo avviene per qualunque analisi di impatto economico: anche nelle analisi di costo-efficacia, il costo della terapia è certo, anche se stimato; il costo degli eventi evitati è invece basato su valutazioni probabilistiche di tali eventi.

Il costo unitario dei farmaci è stato stimato sulla base di fonti non omogenee: se disponibili, sono stati utilizzati i costi effettivi desunti da schede di valutazione dei farmaci a livello regionale; nel caso di indisponibilità del dato, sono state utilizzate fonti pubbliche sia sul prezzo unitario sia sul dosaggio e sulla durata presunta della terapia.

La valorizzazione delle prestazioni aggiuntive (diagnostiche e di ricovero) è avvenuta sulla base delle tariffe vigenti al momento dell'ingresso del paziente in CUP. Il nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali è stato aggiornato, dopo diversi anni di latenza, solo nel 2023. Gli studi di costo-efficacia, utilizzati a integrazione dei costi di trattamento evitati e dei costi rilevati attraverso i dati CUP, derivano in prevalenza da studi non pubblicati. Si tratta della sezione dedicata agli studi economici nel Dossier che l'azienda ha prodotto per la negoziazione del P&R dei farmaci oggetto di CUP. Peraltro tale dato si riferisce in genere, nel caso siano state considerate più alternative terapeutiche, solo a una

(o comunque a un numero ristretto) delle stesse. Degli stessi studi si è presa poi in considerazione l'analisi nella prospettiva del SSN, considerando la necessità di stimare la variazione netta dei costi in tale prospettiva. In presenza di effetti sociali rilevanti il vantaggio economico sarebbe maggiore. Va poi sottolineato che le analisi di costo-efficacia hanno un orizzonte temporale di lungo periodo e sono frutto di simulazioni, mentre gli altri costi sono stati valutati con riferimento agli effetti rilevati dal database dei CUP. Si tratta però di un'inevitabile conseguenza del fatto che alcuni costi hanno espressione immediata (costo terapia, costi sorgenti di effetti collaterali), mentre altri derivano da valutazioni modellistiche (in assenza di dati *real-life*) degli effetti di lungo periodo generati da differenziali di efficacia.

Si tratta comunque di un disallineamento tipico di altre analisi: per esempio, le analisi di impatto sul budget fanno riferimento, analogamente a questa, a tutte le alternative utilizzate nella pratica clinica, mentre le analisi di costo-efficacia utilizzano in genere un solo comparatore (o un numero limitato di alternative terapeutiche).

Infine, alcuni costi di gestione dei CUP (costi amministrativi, costi associati a rischi medico-legali) non sono stati inclusi nell'analisi, in quanto complessi da stimare e, comunque, a carico in generale delle imprese.

Conclusioni

Dallo studio emerge come i CUP rappresentino non solo un'opportunità di accesso anticipato alle terapie al di fuori del contesto sperimentale per patologie gravi e in assenza di valide alternative terapeutiche, ma anche una fonte di riduzione dei costi. Tali benefici vanno inquadrati nella più complessiva disamina dei programmi di accesso precoce dei farmaci, che, a fronte dei vantaggi esposti sopra, possono presentare problematiche nel caso i farmaci stessi non vengano poi rimborsati dal SSN.

Nel SSN sono stati attivati ulteriori strumenti di accesso precoce, ma a carico del SSN (Legge 648/96, che include sia farmaci in accesso precoce sia indicazioni di farmaci disponibili sul mercato non approvate e non in sviluppo ma di uso consolidato) o delle imprese, sulla base di fondi costituiti attraverso un contributo commisurato alle spese commerciali (Legge 326/03).

Avere evidenze sui benefici economici dei CUP rappresenta un ulteriore tassello per un inquadramento complessivo dell'impatto economico dei programmi/schemi di accesso precoce nel SSN. Le evidenze di impatto degli altri programmi sono invece limitate: per esempio, non è noto quale sia l'entità della spesa per farmaci inseriti in Lista 648. Tale programma di accesso precoce (e di utilizzo *off label* di farmaci in indicazioni non in sviluppo) potrebbe essere oggetto di un futuro approfondimento.

Acknowledgements

Si ringraziano Claudia Arosio e Lisa Stagi per la raccolta dei dati interni, inclusi i dati di farmacovigilanza, relativi ai programmi di uso compassionevole inclusi in questo studio.

Disclosures

Conflict of Interest: CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work; FP is an employee of Roche; GG is an employee of Roche; MC has no conflict of interest to declare.

Financial support: This research has been performed by CERGAS SDA Bocconi with the financial support of Roche S.p.A.

Bibliografia

- Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: an overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1819-1826. [CrossRef PubMed](#)
- Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Real-world data from expanded access programmes in health technology assessments: a review of NICE technology appraisals. *BMJ Open*. 2022;12(1):e052186. [CrossRef PubMed](#)
- Bunnik EM, Aarts N. The Role of Physicians in Expanded Access to Investigational Drugs: A Mixed-Methods Study of Physicians' Views and Experiences in The Netherlands. *J Bioeth Inq*. 2021;18(2):319-334. [CrossRef PubMed](#)
- Bunnik EM, Aarts N. What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):80. [CrossRef PubMed](#)
- Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract*. 2023 May 17;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)
- Pham FY, Jacquet E, Taleb A, et al. Survival, cost and added therapeutic benefit of drugs granted early access through the French temporary authorization for use program in solid tumors from 2009 to 2019. *Int J Cancer*. 2022;151(8):1345-1354. [CrossRef PubMed](#)
- Cogez F, Gervais M, Cardon SC, et al. Is an early access program for an oncology drug an asset in the French pricing and reimbursement pathway? *Value in Health*. 2022, POSB211 ([Online](#)) (Accessed November 2023).
- Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, et al. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer*. 2021;149:82-90. [CrossRef PubMed](#)
- Jommi C, Pantellini F, Stagi L, Verykiou M, Cavazza M. The economic impact of compassionate use of medicines. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):1303. [CrossRef PubMed](#)
- Pilunni D, Navarra P. Compassionate drug uses in Italy. Analysis of regional and local diffusion. *Ann Ist Super Sanita*. 2023;59(1):43-50. [PubMed](#)
- Pilunni D, Daloisio V, Campopiano R, Pani M, Navarra P. Compassionate drug uses and saving for the national health system: the case study of Fondazione Policlinico Gemelli. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(20):6365-6377. [PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Farmaci uso compassionevole [Online](#) (Accessed November 2023).