



Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche

Report Annuale

2021

V3

LUCA ANGERAME
AMERICO CICCHETTI

con

FRANCESCA ORSINI
MARIA GIOVANNA DI PAOLO

e

GIORGIA PLUCHINO

Con la collaborazione del prof. Antonio G. De Belvis, UCSC

per:



FARMINDUSTRIA
Associazione delle imprese del farmaco



Modifiche rispetto alla versione precedente

Aggiunta analisi integrativa al par. 5.3.3.1 “Effetto della pandemia COVID-19 sugli arruolamenti nei trial clinici Profit”.



Questo Report stato è realizzato con il supporto di un pool di 13 aziende farmaceutiche sostenitrici, che hanno fornito i dati successivamente elaborati dal team del Lab MSC, e di Farmindustria che ha attivato il progetto e collaborato attivamente nelle diverse fasi del suo svolgimento:

abbvie

AstraZeneca 



 Bristol Myers Squibb™

GSK

Lilly

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

 MSD

 NOVARTIS  Pfizer

 Roche

sanofi

 Takeda

In collaborazione con:



FARMINDUSTRIA
Associazione delle imprese del farmaco

Hanno inoltre collaborato alla ricerca le aziende sanitarie:

- ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
- Fondazione Policlinico Universitario. Agostino Gemelli IRCCS, Roma
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
- Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



Per la partecipazione ai tavoli tecnici ed al Comitato di Gestione, non meno che per l'indispensabile contributo alla raccolta dati e per i preziosi suggerimenti, si ringraziano:

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| Mario Alfiero | Antonio Iezzi |
| Alessandra Ammollo | Valentina Improta |
| Ilaria Ascione | Elena Lucarini |
| Alice Bertolini | Cristina Lupini |
| Federica Bitonti | Ilaria Massa |
| Francesco Butti | Silvia Michelagnoli |
| Emanuele Calvario | Oriana Nanni |
| Alessia Campagnano | Marco Pacini |
| Agostino Carloni | Daniele Panno |
| Giuseppe Caruso | Andrea Paris |
| Cristina Cecconi | Gianfranco Passoni |
| Michela Costantino | Angela Pellegrino |
| Gennaro Daniele | Franco Perrone |
| Antonio Giulio De Belvis | Simona Re |
| Beatrice Di Giacomo | Francesco Recalcati |
| Davide Di Litta | Carlo Riccini |
| Cinzia Di Pietro | Kushal Roy |
| Paolo Ermetici | Eva J. Runggaldier |
| Paola Chiaretta Fattore | Sergio Scaccabarozzi |
| Valeria Fiorelli | Flavia Daniela Scarlino |
| Elena Galbusera | Eleonora Sfreddo |
| Camilla Gastaldi | Paola Trogu |
| Marco Girani | Roberto Vallalta |
| Massimo Granata | Domenico Valle |
| Giuseppe Greco | Marco Zibellini |
| Carlotta Grumelli | |
| Annalisa Iezzi | |



SOMMARIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1 | Executive Summary | 3 |
| 2 | Introduzione | 5 |
| 3 | Contesto | 7 |
| 4 | Presentazione della ricerca Averted Costs 2021 | 10 |
| 4.1 | Aziende partecipanti..... | 10 |
| 4.2 | Obiettivi | 10 |
| 4.3 | Cronologia..... | 11 |
| 5 | Averted Costs Farmaco..... | 12 |
| 5.1 | Novità rispetto alla ricerca 2020 | 12 |
| 5.2 | Metodologia Averted Costs Farmaco | 12 |
| 5.2.1 | Ambito di raccolta dati | 12 |
| 5.2.2 | Struttura del Data Base | 13 |
| 5.2.3 | Criteri di raccolta dati | 14 |
| 5.2.4 | Operazioni sui dati e procedura di calcolo | 15 |
| 5.3 | Risultati Farmaco | 18 |
| 5.3.1 | Data overview..... | 18 |
| 5.3.2 | Studi clinici per area terapeutica (tutti gli studi)..... | 19 |
| 5.3.3 | Pazienti arruolati (tutti gli studi)..... | 21 |
| 5.3.4 | Valore Complessivo | 24 |
| 5.3.5 | Valore per area terapeutica..... | 24 |
| 5.3.6 | Contributo al valore per area terapeutica..... | 26 |
| 5.3.7 | Costo Studio e Averted Costs medi | 26 |
| 5.3.8 | Costo Paziente | 28 |
| 5.3.9 | Averted Costs da studi monobraccio o con placebo | 29 |
| 5.3.10 | Risultati Studi Non Profit | 31 |
| 6 | Valore Diagnostica e Prestazioni | 32 |
| 6.1 | Metodologia Valore diagnostica e Prestazioni | 32 |
| 6.1.1 | Razionale..... | 32 |
| 6.1.2 | Obiettivo | 32 |
| 6.1.3 | Passi metodologici | 32 |
| 6.1.4 | Distribuzione dei benefici | 33 |
| 6.1.5 | Indicatore Valore delle Prestazioni..... | 33 |
| 6.1.6 | Aree Terapeutiche e Indicazioni Pilota..... | 35 |
| 6.1.7 | Percorsi Paziente standard | 35 |



| | | |
|-------|--|----|
| 6.1.8 | Operazioni sui dati e procedura di calcolo | 40 |
| 6.2 | Risultati aggregati Valore Diagnostica e Prestazioni | 40 |
| 6.2.1 | Campione di studi | 40 |
| 6.2.2 | Risultati | 41 |
| 7 | Conclusioni e prospettive | 44 |
| 8 | Indice tabelle e figure | 46 |



1 EXECUTIVE SUMMARY

L'importanza ed il valore delle sperimentazioni cliniche per il sistema Italia sono ormai riconosciuti. L'impegno finanziario diretto per le sperimentazioni cliniche da parte delle aziende farmaceutiche operanti in Italia viene stimato in € 700 milioni all'anno¹. Oltre ai costi di struttura, inclusi quelli per il personale, le aziende farmaceutiche promotrici di studi clinici, per eseguire una sperimentazione clinica presso un centro, erogano alla struttura sanitaria ospitante sia un investimento Diretto in denaro, che compensa interamente tutte le spese emergenti dello studio, che per la normativa vigente non possono gravare sul Servizio Sanitario Nazionale, sia un investimento Indiretto², anche tramite la fornitura di tutti i farmaci sperimentali e di controllo necessari per la gestione dei Pazienti, che in questo modo non è a carico del soggetto pubblico. Questo realizza dunque anche un risparmio consistente per i costi così evitati (i c.d. Averted Costs).

La presenza di costi evitati grazie ai trial clinici, dunque, amplifica il beneficio per il SSN degli investimenti diretti, cui vanno aggiunti i risparmi generati dalla fornitura di farmaci: si realizza così un *effetto leva*, tale per cui per ogni euro di investimento, si realizza un'utilità economica più ampia.

Questo secondo Report Annuale del Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche (Lab MSC) presenta i risultati della ricerca Averted Costs 2021, sulla stima dei costi evitati per i farmaci forniti dagli sponsor negli studi clinici da loro promossi. Questa segue le analoghe ricerche ALTEMS del 2018 e del 2020, perfezionando la metodologia di analisi ed ampliando ulteriormente il Data Base di studi clinici utilizzato, che ora censisce 923 studi (erano 612 nell'edizione 2020, +50%), di cui 870 Profit e 53 Non Profit, per il quadriennio 2017-2020. Questo lo rende il Data Base più ampio disponibile in Italia dedicato al tema degli Averted Costs.

Nel periodo 2017-2020, **su un totale di quasi € 314 milioni rilevati come investimento diretto, sono stati misurati più di € 623 milioni di investimento Indiretto, con un effetto leva pari a 2,95**. Questo indica che per ogni euro investito erogato dalle aziende sponsor per studi clinici, il SSN realizza un vantaggio complessivo di quasi 3 euro.

Considerando anche gli studi monobraccio o con placebo, che comunque forniscono un trattamento ai pazienti, **l'investimento indiretto totale è di €744 milioni, con un effetto leva di 3,44**, anche con un calcolo conservativo.

Tali risultati consolidano i risultati della ricerca 2020 (che aveva rilevato un effetto leva di 2,77), che aveva già amplificato i risultati di precedenti lavori sul tema (effetto leva 2,2) ed indicano grandezze di rilievo macroeconomico, che confermano l'assoluta rilevanza del settore della ricerca clinica per il sistema italiano ed il fondamentale contributo delle aziende farmaceutiche operanti in Italia.

Nella ricerca 2021, inoltre, il campo di indagine è stato allargato, in via sperimentale, anche ai costi evitati per le prestazioni diagnostiche e di laboratorio. In sintesi, da questa analisi preliminare emerge l'indicazione

¹ Indicatori Farmaceutici, Farindustria, 2020

² Gli investimenti Diretti ed Indiretti sono talvolta denominati rispettivamente Cash (in denaro) e In-Kind (in natura)



che i trial clinici apportano ulteriori benefici potenziali sia al SSN, sia ai centri sperimentali coinvolti, sia ai pazienti arruolati anche grazie alle prestazioni diagnostiche fornite o finanziate dagli sponsor, grazie alla copertura del percorso paziente standard ed al surplus di prestazioni fornite ai pazienti.



2 INTRODUZIONE

Questo secondo Report Annuale del Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche (Lab MSC) presenta i risultati aggiornati relativi alla ricerca degli Averted Costs, ovvero la stima dei costi evitati per i farmaci forniti dagli sponsor negli studi clinici da loro promossi.

Tale ricerca, iniziata nel 2017 con un campione ridotto, è proseguita nel 2020 con la costituzione di un database più ampio: ciò è stato possibile grazie alla collaborazione con Farindustria che ha promosso la creazione del network di imprese che hanno fornito i dati e partecipato a tutte le fasi dell'analisi

Il Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche è stato attivato nel 2020 nell'ambito dell'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) dell'Università Cattolica del Sacro Cuore ed è dedicato allo studio del valore complessivo delle sperimentazioni cliniche per l'economia italiana ed allo sviluppo ed adozione di processi e metodologie efficaci ed innovative per la loro gestione.

E' sostenuto da un network di 13 aziende, ampliato rispetto all'anno precedente:

1. Abbvie S.R.L.
2. Astrazeneca S.p.A.
3. Bayer S.P.A.
4. Bristol-Myers Squibb S.R.L.
5. Eli Lilly Italia S.p.A.
6. GlaxoSmithKline S.p.A.
7. Janssen-Cilag S.p.A.
8. MSD Italia S.R.L.
9. Novartis Farma S.p.A.
10. Pfizer Italia S.R.L.
11. Roche S.p.A.
12. Sanofi S.p.A.
13. Takeda Italia S.p.A.

Nel 2021 è stato inoltre costituito un network di 6 tra i principali ospedali italiani, a complemento e sinergia con il network di aziende sostenitrici:

1. ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
2. Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
3. Fondazione Policlinico Universitario. Agostino Gemelli IRCCS, Roma
4. Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
5. Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola
6. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Il Lab MSC offre ricerca, comunicazione e consulenza, attraverso le seguenti linee d'azione:

- Costituzione di un Osservatorio Nazionale per la raccolta dei dati da un network di aziende farmaceutiche e la rete degli IRCCS (e altre aziende)
- Costituzione di gruppi di studio su progetti di ricerca specifici, per l'osservazione ed il miglioramento delle best practice di gestione delle sperimentazioni cliniche (verso aziende sanitarie o verso aziende farmaceutiche)
- Diffusione periodica dei risultati e delle best practice, tramite pubblicazioni ed eventi



- Supporto operativo agli stakeholder nell'implementazione delle best practice ed applicazione a casi aziendali

Nel 2021 il Lab MSC ha prodotto sia il suo primo Report Annuale (2020), con i risultati della prima edizione della ricerca sugli Averted Costs, relativo agli anni 2017-2019, sia il volume "Il Valore delle Sperimentazioni Cliniche in Italia: Report 2020"³.

Quest'ultimo si concentrava sul valore complessivo delle sperimentazioni cliniche in Italia, sia dal punto di vista economico che da quello umano e sociale, ed includeva i risultati di una survey sul settore delle sperimentazioni cliniche nella percezione dei soggetti produttivi, sia aziende farmaceutiche che aziende CRO (Contract Research Organization, fornitori di servizi alla ricerca clinica).

Ampliando queste attività e partendo dai risultati raggiunti, il Lab MSC è attualmente impegnato su diversi progetti:

1. Estensione della Ricerca sugli Averted Costs, presentata in questo Report;
2. Indicatore sullo Stato della Ricerca Clinica in Italia, una survey periodica basata su un panel di 195 esperti del settore, rappresentativi di 25.000 soggetti di tutte le categorie interessate;
3. Indagine sull'istituto della Co-Sponsorship, sua concreta applicabilità e relative best practice (da confermare);
4. Indicatore sulla Qualità dei Centri Sperimentali, di prossima attivazione

Il Laboratorio è dotato di un Comitato di Gestione, composto dalle aziende sostenitrici, e di un Advisory Board, composto da esponenti del mondo istituzionale, scientifico e produttivo, al fine di garantire il coinvolgimento di tutti gli stakeholder nelle proprie attività. La governance è completata da un Comitato Etico di progetto, che garantisce la correttezza e la trasparenza nelle relazioni tra i diversi interlocutori e portatori di interesse.

³ Angerame L., Cicchetti A., Di Paolo M. G., Pluchino G., 2021 "Il Valore delle Sperimentazioni Cliniche in Italia: Report 2020", ALTEMS Laboratorio sul Management delle Sperimentazioni Cliniche, KOS Editrice



3 CONTESTO

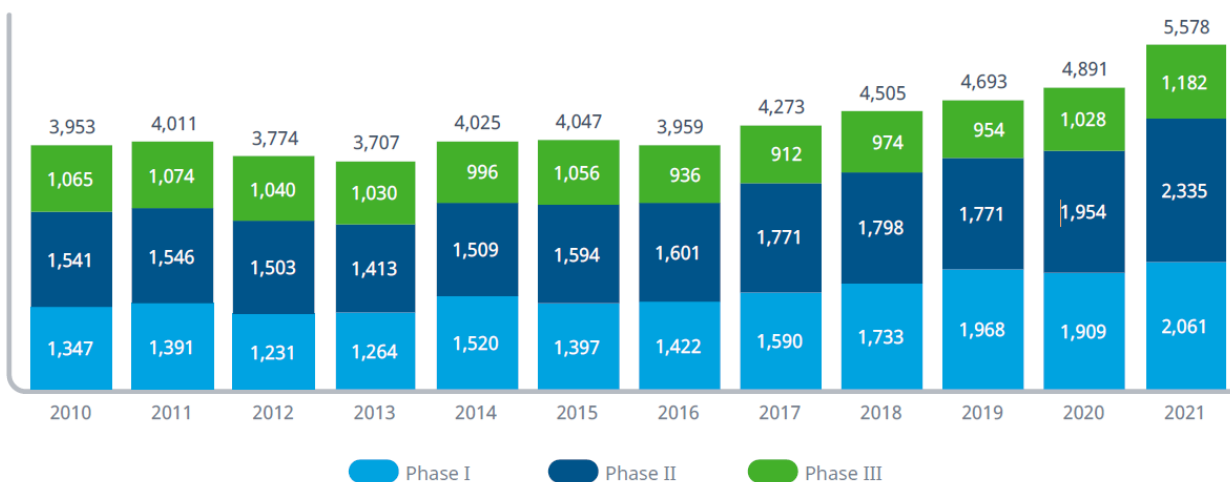
L'importanza ed il valore delle sperimentazioni cliniche per i sistemi economici e sociali sono ormai ben conosciuti, grazie a numerose ricerche sul tema, sia per la ricerca profit, sostenuta dalle aziende farmaceutiche per lo sviluppo di nuovi farmaci, sia la ricerca indipendente non profit. In occasione della pandemia COVID-19, la ricerca clinica sui vaccini si è rivelata uno strumento fondamentale per la resilienza e la ripresa dei sistemi economici in tutto il mondo, con risvolti addirittura geopolitici.

La crescente attenzione per il settore è testimoniata dall'andamento dei nuovi studi clinici iniziati globalmente ogni anno, che vede un incremento costante negli ultimi 5 anni:

CLINICAL TRIAL ACTIVITY

Total clinical trial starts increased 14% in 2021 as the industry continued to adapt to shifting priorities and logistical challenges

Exhibit 17: Total number of clinical trial starts by phase, 2010-2021



Source: Citeline Trialtrove, Jan 2022.

Figura 1 - Nuovi trial clinici nel mondo per anno (fonte: IQVIA)

In questo contesto, è fondamentale che l'Italia aumenti la sua competitività ed attrattività come sede ottimale per lo svolgimento di sperimentazioni cliniche, al fine di rimanere agganciata al trend espansivo globale e non perderne i vantaggi indotti. Negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza del valore della ricerca clinica da parte delle Istituzioni e dell'opinione pubblica, anche grazie a diverse ricerche, incluse quelle condotte da ALTEMS già citate, che ne hanno evidenziato i benefici per il sistema-paese italiano: sociali, professionali ed anche economici.



L'impegno finanziario diretto per le sperimentazioni cliniche da parte delle aziende farmaceutiche operanti in Italia viene stimato in 700 milioni di euro all'anno⁴. Oltre ai costi di struttura, inclusi quelli per il personale, infatti, le aziende farmaceutiche promotrici di studi clinici, per eseguire una sperimentazione clinica presso un centro, erogano alla struttura sanitaria ospitante:

- un investimento Diretto, in denaro, che finanzia interamente tutte le spese emergenti dello studio, che in base alla normativa vigente non possono gravare sul SSN: tempo degli sperimentatori e del personale di studio coinvolto, prestazioni diagnostiche, costi di analisi di laboratorio, costi per strumentazioni e attrezzature specifiche, costi della farmacia ospedaliera, costi della gestione amministrativa, costi di struttura ed altro;
- Un investimento Indiretto, attraverso la fornitura di tutto il farmaco necessario, sia nel braccio sperimentale che in quello di controllo, nonché di altre prestazioni diagnostiche o di laboratorio a seconda dei casi. Nel caso del farmaco, questo comporta che il SSN evita di fornire la terapia standard (Standard Of Care, SOC) sia ai pazienti nel braccio di controllo, sia ai pazienti nel braccio sperimentale, sulla base dell'assunzione di efficacia del farmaco sperimentale almeno equivalente alla SOC

Il SSN ottiene dunque un beneficio non solo per il finanziamento derivante dall'investimento Diretto da parte dell'azienda, ma anche per il risparmio consistente per i costi evitati delle terapie (Averted Costs), che vengono sostenuti dalle Aziende tramite i loro investimenti in Ricerca clinica. Questo risparmio non è palese, in quanto non è tracciato nella contabilità degli ospedali.

La ricerca sul tema degli Averted Costs in Italia è iniziata in modo sistematico quando, nel 2017-2018 L'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) – Università Cattolica del Sacro Cuore ha realizzato, in collaborazione con Roche Italia SpA, la ricerca «Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: definizione di un modello per una stima dei costi evitati»⁵. La pubblicazione⁶ è stata presentata in Senato il 21 Novembre 2018, e la ricerca è poi diventata un punto di riferimento nazionale per il settore. Nel 2019 si aggiungeva la pubblicazione sulla rivista GRHTA⁷.

La metodologia utilizzata, basata sul calcolo dell'effetto leva, ha il vantaggio di produrre un indicatore che rende comparabili le analisi di costo evitato realizzate in contesti diversi, al contrario di altri studi sul tema che hanno fornito valori assoluti, scarsamente confrontabili con altre ricerche.

Questa prima ricerca ha analizzato i dati forniti dalla Fondazione Policlinico «A. Gemelli» di Roma e ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo, su rispettivamente 18 e 22 studi dell'area oncologica, ha evidenziato un effetto leva medio degli Averted Costs di 2,2. Questo significa che per ogni euro investito erogato dalle aziende sponsor

⁴ Indicatori Farmaceutici, Farindustria, 2020

⁵ AA.VV. "Valorizzazione delle sperimentazioni cliniche nella prospettiva del SSN: Definizione di un modello per una stima dei costi evitati" Milano: Edra, 2018.

⁶ disponibile all'indirizzo [https://altems.unicatt.it/altems-ReportAlems_InstantBook_\(002\).pdf](https://altems.unicatt.it/altems-ReportAlems_InstantBook_(002).pdf)

⁷ AA. VV. "Valorization of clinical trials from the Italian National Health Service perspective: definition and first application of a model to estimate avoided costs" GRHTA, 2020



alle strutture sanitarie per sperimentazioni cliniche, nel campione analizzato il SSN realizzava un effetto positivo complessivamente di oltre 2 euro.

Per verificare ed ampliare i risultati della ricerca ALTEMS del 2018, nel 2020 il Lab MSC realizzava una nuova ricerca, riferita al periodo 2017-2019 e basata sulla stessa metodologia opportunamente perfezionata, che vedeva coinvolte 12 aziende farmaceutiche per la fornitura dei dati. Veniva così creato un database di 555 studi clinici con 560 trattamenti analizzati e 200 farmaci valorizzati forniti a quasi 18.000 pazienti arruolati, che risultava essere il database più grande sul tema degli Averted Costs mai assemblato in Italia e forse in Europa.

I risultati della ricerca 2020, pubblicati nel 2021, hanno confermato ed ampliato i risultati del 2018, avendo misurato più di 212 milioni di euro di investimenti diretti e più di 376 milioni di euro di Averted Costs nel campione analizzato, con un effetto leva totale pari a 2,77.

Sulla base di questi risultati il Lab MSC ha esteso la ricerca Averted Costs ai dati del 2020, mantenendo la stessa metodologia di base ma introducendo alcuni miglioramenti ed estensioni all'analisi, contenuta nel presente Report 2021 da pubblicarsi nel 2022.



4 PRESENTAZIONE DELLA RICERCA AVERTED COSTS 2021

La ricerca Averted Costs 2021 è l'estensione della ricerca pubblicata nel 2020, sempre promossa e guidata dal Lab MSC, con la collaborazione del pool di aziende farmaceutiche sostenitrici sopra citate e di Farindustria. Come la precedente, la ricerca si concentra sulla quantificazione dei costi evitati per i farmaci forniti gratuitamente negli studi clinici promossi dalle imprese, ed in particolare sulla misurazione dell'effetto leva già identificato dalle precedenti ricerche del 2018 e del 2020 sopra citate, con l'obiettivo di aumentarne l'accuratezza grazie ad alcuni affinamenti dell'analisi, descritti più avanti.

Nella ricerca 2021, inoltre, il campo di indagine è stato allargato anche ai costi evitati per le prestazioni diagnostiche e di laboratorio, come illustrato nel par. 6 Valore Diagnostica e Prestazioni. Dato il carattere assolutamente innovativo di questa parte della ricerca, il gruppo di lavoro si è concentrato su due aree terapeutiche e su un campione ridotto di studi, con l'obiettivo principale di definire una metodologia di calcolo da estendere in futuro.

La ricerca è stata così suddivisa nel ramo Averted Costs Farmaco, prosecuzione della ricerca 2020, e nel ramo pilota Valore diagnostica e Prestazioni.

La ricerca si è basata sui dati raccolti da ognuna delle aziende partecipanti per gli studi da questa promossi.

4.1 AZIENDE PARTECIPANTI

I dati alla base della ricerca sono stati forniti dalle seguenti aziende:

1. Abbvie S.R.L.
2. Astrazeneca S.p.A.
3. Bayer S.P.A.
4. Bristol-Myers Squibb S.R.L.
5. Eli Lilly Italia S.p.A.
6. GlaxoSmithKline S.p.A.
7. Janssen-Cilag S.p.A.
8. MSD Italia S.R.L.
9. Novartis Farma S.p.A.
10. Pfizer Italia S.R.L.
11. Roche S.p.A.
12. Sanofi S.p.A.

Ed inoltre:

13. UCB Pharma S.p.A. (solo dati 2017-2019)
14. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (solo dati 2017-2019)

4.2 OBIETTIVI

L'obiettivo della ricerca è la quantificazione dei costi evitati per la fornitura gratuita di farmaci nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, attraverso l'elaborazione di dati forniti dal pool di aziende partecipanti, relativi a studi clinici del periodo 2017-2020. La ricerca vuole misurare l'effetto leva generato, affinando i risultati ottenuti dalle ricerche precedenti.



Un ulteriore obiettivo è la creazione di una metodologia per la valutazione dell'impatto economico e del contributo all'effetto leva dei costi evitati per le prestazioni diagnostiche e di laboratorio fornite dalle aziende sponsor nell'ambito degli studi clinici da loro promossi.

4.3 CRONOLOGIA

L'attività è iniziata nel mese di giugno 2021, pochi mesi dopo la pubblicazione del Report Annuale 2020, avvenuta ad aprile 2021. Il team Lab MSC, con il contributo di tutte le aziende partecipanti, ha provveduto a rivedere il tracciato campi, la procedura di data collection, le istruzioni operative ed il Modulo Raccolta Dati⁸ per l'anno 2021, aggiornandoli secondo le novità introdotte dall'analisi.

In ogni azienda partecipante è stato quindi individuato o confermato un focal point, formato e coinvolto nelle riunioni propedeutiche, che ha agito che ha agito autonomamente al gruppo guidato da Lab MSC e Farmindustria per la raccolta dei dati aziendali, in linea con i requisiti di confidenzialità concordati.

Per il ramo di ricerca Averted Costs Farmaco, alla fine di luglio 2021 si è concluso l'aggiornamento della metodologia con una serie di affinamenti e, dopo la pausa estiva, è quindi iniziata la raccolta dati da parte delle aziende partecipanti, organizzata con l'obiettivo di minimizzare l'interferenza con le attività ed i carichi di lavoro delle aziende partecipanti. L'afflusso dei dati si è concluso a marzo 2022.

Come nella ricerca 2020, i dati sono stati man mano convogliati verso il referente Lab MSC, cui sono stati inviati i Moduli Raccolta Dati riempiti, per la successiva elaborazione. Nella raccolta dati, ciascuna azienda ha lavorato in cieco rispetto ai dati delle altre, al fine di garantire la necessaria confidenzialità delle informazioni raccolte, che sono state elaborate centralmente solo da ALTEMS.

L'analisi è partita nel mese di marzo 2022, producendo i primi risultati preliminari ad aprile 2022 ed arrivando a maggio 2022 alla versione definitiva del DB Master che accoglie anche gli ultimi dati pervenuti e su cui è stato eseguito il data quality check finale.

Parallelamente a settembre 2021 si iniziava la costituzione del network di Ospedali, che si riuniva a novembre 2021 per un incontro iniziale, in cui veniva avviato il ramo di ricerca Valore diagnostica e Prestazioni. L'attività veniva intensificata a dicembre 2021 con un incontro congiunto del network di aziende sostenitrici ed Ospedali. A gennaio 2022 il Lab MSC iniziava la collaborazione con il prof. A. G. De Belvis, "Gov—>Value Lab" - Università Cattolica del Sacro Cuore, per la definizione dei percorsi paziente, necessari per la messa a punto della metodologia per il calcolo degli Averted Costs. La metodologia veniva condivisa con gli Ospedali a marzo 2022, dando inizio alla fase di raccolta dati ed analisi, che terminava effettivamente a maggio 2022.

⁸ File excel « LabMSC_AvCosts2021_DataCollection v1-1»



5 AVERTED COSTS FARMACO

5.1 NOVITÀ RISPETTO ALLA RICERCA 2020

Nella ricerca Averted Costs 2021 sono state introdotte diverse novità, al fine di rendere l'analisi del ramo Farmaco più accurata ed esaustiva:

1. Per valutare l'impatto della ricerca indipendente co-finanziata, sono stati inclusi anche gli studi Non Profit co-finanziati dall'azienda con sostegno finanziario e/o farmaco. A causa della natura di tali studi, il supporto finanziario è stato calcolato complessivamente e non per paziente;
2. Sono stati inclusi gli studi di Fase 1b, sulla base della considerazione che al paziente è fornito comunque un trattamento, solitamente in mancanza di alternative terapeutiche;
3. Il numero dei cicli di trattamento include anche i cicli di follow-up;
4. Le Aree Terapeutiche sono state uniformate secondo la tassonomia AIFA;
5. È stato aggiunto il tracciamento dell'Arruolamento Previsto, per il calcolo degli Averted Costs potenziali, che si realizzerebbero con il 100% di arruolamento in ogni studio;
6. È stato aggiunto il tracciamento delle malattie rare, con un campo apposito (nella ricerca precedente le malattie rare erano trattate come un'area terapeutica);
7. È stata aggiunta la suddivisione degli arruolamenti per Regione, al fine di determinare la distribuzione di Investimenti Diretti e di Averted Costs per singolo Sistema Sanitario Regionale;
8. Sono stati analizzati separatamente gli studi monobraccio e quelli con farmaco sperimentale confrontato con placebo, sulla base della considerazione che, qualora sia utilizzato farmaco in commercio, esiste una certa probabilità di efficacia che consentirebbe di evitare il trattamento standard, generando così un costo evitato per il SSN. Questa probabilità è stata stimata, empiricamente ed in modo conservativo, al 10% sarà soggetta a revisione nelle edizioni future della ricerca.

I farmaci sperimentali non in commercio non sono stati presi in considerazione per la difficoltà di attribuire loro una probabilità di efficacia e per l'impossibilità di determinare un prezzo attendibile.

Altre proposte di affinamento dell'analisi non sono state implementate a causa della difficoltà di reperimento dei dati, ed in particolare una suddivisione dei costi di studio più accurata, con Costi Generali e Costi per le prestazioni a richiesta.

È stata comunque mantenuta la comparabilità dei risultati tra la ricerca 2020 e la ricerca 2021, ove possibile.

5.2 METODOLOGIA AVERTED COSTS FARMACO

Sinteticamente, l'analisi si basa sul calcolo del valore del farmaco che è previsto nel braccio di controllo del campione degli studi considerati e che viene fornito gratuitamente dal promotore dello studio stesso. Questo valore viene attribuito anche ai pazienti nel braccio sperimentale, sulla base della considerazione che anche questi ultimi evitano il trattamento standard ed assumendo l'efficacia del trattamento sperimentale almeno equivalente alla SOC, e viene quindi confrontato con il costo paziente rilevato sullo stesso studio. Questo permette il calcolo dell'effetto leva del costo evitato rispetto all'investimento Diretto di ogni studio.

5.2.1 Ambito di raccolta dati

Ai fini dell'analisi, sono stati raccolti i dati degli studi clinici presenti nella pipeline di ogni azienda partecipante, che soddisfacevano le seguenti condizioni:

- Studi Profit (promossi dall'azienda partecipante);



- Studi Non profit (co-finanziati dall'azienda partecipante)
- interventistici con farmaco;
- di Fase 1b, 2, 3 o 4 (gli studi di Fase 1 sono stati segnalati ma non sono stati inseriti nell'analisi);
- che hanno arruolato pazienti nel periodo dal 1/1/2017 al 31/12/2020.

Sono rientrati perciò nell'ambito tutti i pazienti randomizzati in studi con arruolamento attivo, nel periodo indicato.

I dati di costo dei farmaci sono stati poi reperiti ed elaborati centralmente da ALTEMS per omogeneità di valutazione.

5.2.2 Struttura del Data Base

La raccolta dati è avvenuta tramite il modulo di raccolta dati dedicato, distribuito singolarmente ad ogni azienda partecipante, in cui era presente il tracciato campi di seguito descritto.

Il data base è stato strutturato su tre tabelle:

1. Tabella Studio, che raccoglie i dati generali relativi a ciascuno studio;
2. Tabella Farmaco, che raccoglie i trattamenti previsti per ciascuno studio;
3. Tabella Regioni, che raccoglie la suddivisione degli arruolamenti su base regionale.

Di seguito è riportato in dettaglio il tracciato campi per le tre tabelle (in rosso le differenze con il tracciato campi della ricerca 2020).

- Tabella Studio (1 riga per ogni studio S)

| Campo | Contenuto | Valore | Fonte consigliata | Note |
|--------------------------------|---|--------|-------------------|---|
| ID | Chiave primaria ID Studio | codice | Sistema | Assegnato da Lab MSC |
| Sponsor | Sponsor regolatorio dello studio o Finanziatore se Non Profit co-finanziato | testo | Protocollo | E' l'azienda (co) finanziatrice dello studio, cui si riferiscono i dati contenuti in un Modulo Raccolta riempito |
| Tipo | Profit o Non profit co-finanziato | combo* | Contratto | |
| Studio Titolo | Titolo del protocollo | testo | Protocollo | Campo opzionale |
| EUDRACT | Codice EUDRACT | testo | Protocollo | |
| Studio Numero | Numero/codice/acronimo studio | testo | Protocollo | Codice identificativo interno assegnato dallo Sponsor - campo opzionale |
| Area Terapeutica | Area terapeutica principale | testo | Protocollo | |
| Area Terapeutica 2 | Sub-area terapeutica | testo | Protocollo | Campo opzionale |
| Farmaco | Farmaco oggetto di sperimentazione | testo | Protocollo | Molecola o sigla del principio attivo |
| Indicazione | Indicazione terapeutica | testo | Protocollo | |
| Arm n° | Numero dei bracci di trattamento | numero | Protocollo | |
| Disegno | Disegno sperimentale dello studio | testo | Protocollo | Campo opzionale |
| Pazienti arruolati (2017-2019) | Numero di pazienti arruolati nel periodo di riferimento | numero | Fonte aziendale | Campo storico: non modificare Periodo di riferimento: dal 1/1/2017 al 31/12/2019 (3 anni) Pazienti randomizzati in studi con arruolamento attivo per studio e non per singolo braccio sperimentale e/o controllo |
| Pazienti arruolati (2020) | Numero di pazienti arruolati nel periodo di riferimento | numero | Fonte aziendale | Periodo di riferimento: dal 1/1/2020 al 31/12/2020 Arruolamenti del 2020 relativi a studi precedenti (2017-2019) e studi aperti nel 2020 Pazienti randomizzati in studi con arruolamento attivo per studio e non per singolo braccio sperimentale e/o controllo |
| Costo paziente | € per paziente randomizzato | numero | Contratto | E' la fee pagata per paziente randomizzato al sito di sperimentazione |
| Reclutamento Previsto | Reclutamento previsto per lo studio | numero | Protocollo | |
| Area Terapeutica AIFA | Area Terapeutica secondo nomenclatura AIFA | combo* | Protocollo | |
| Malattia Rara? | L'indicazione è una malattia rara? | Yes/No | Protocollo | |
| Note Studio (2017-2019) | Note al record | testo | Operatore | Campo storico: non modificare Periodo di riferimento: dal 1/1/2017 al 31/12/2019 (3 anni) Note eventuali, se necessario |
| Note Studio (2020) | Note al record | testo | Operatore | Periodo di riferimento: dal 1/1/2020 al 31/12/2020 Note relative a studi precedenti aperti nel 2020 Note eventuali, se necessario |

Tabella 1 - Data Base: tabella Studio



- Tabella Farmaco (1 riga per ogni farmaco dello studio S)

| Campo | Contenuto | Valore | Fonte consigliata | Note |
|-------------------------------|--|------------|-------------------|--|
| ID | corrispondenza con chiave primaria ID Studio | codice | Sistema | Campo per correlazione tabelle DB |
| Studio Numero | automatico da Tabella Studio | automatico | Sistema | Campo per correlazione tabelle DB NON RIEMPIRE |
| Farmaco | farmaco N | testo | Protocollo | Può essere sperimentale o di controllo (v. campo Tipo) Se controllo, indicare il farmaco o SOC di minor costo |
| Costo per mg/ml | costo unitario | numero | Lab MSC | costo ex factory reperito da fonti standard a cura di Lab MSC |
| Costo per dose di trattamento | calcolato | numero | Sistema | campo calcolato da Lab MSC |
| Costo totale | calcolato | numero | Sistema | campo calcolato da Lab MSC |
| Tipo | Sperimentale, Controllo o altro | combo* | Protocollo | |
| Farmaco fornito? | Y/N | Yes/No | Contratto | Se fornito, va calcolato negli averted costs. Se sconosciuto, indicare TBD |
| Dose | dose per singola somministrazione del farmaco N | numero | Protocollo | Attenzione a Unità di Misura |
| Unità di Misura | Unità di misura del farmaco N | combo* | Protocollo | Mg, ml o altro |
| Unità di Riferimento | Unità di riferimento per il dosaggio del farmaco N | combo* | Protocollo | Superficie corporea (BSA), Peso o Altro/NA |
| Cicli | Cicli di somministrazione previsti per paziente | numero | Protocollo | Includere cicli da follow up (cicli di estensione) |
| Note (Farmaco) | Note al record | testo | Operatore | se necessario |

Tabella 2 - Data Base: tabella Farmaco

- Tabella Regioni (1 riga per Studio S)

| Campo | Contenuto | Valore | Fonte consigliata | Note |
|----------------------|--|--------|-------------------|---|
| [Nome delle Regioni] | Arruolamenti anni 2017-2020 per ciascuna Regione | numero | Fonte aziendale | Arruolamento complessivo dello studio (anni 2017-2020) diviso per Regioni |

Tabella 3 - Data Base: tabella Regioni

5.2.3 Criteri di raccolta dati

Identico alla ricerca 2020 è un approccio standard a diverse casistiche possibili, per avere criteri di raccolta dati il più omogenei possibile ed evitare sovrastime. Di seguito sono riportate le istruzioni per la compilazione dei Moduli Raccolta Dati:

1) Tabella Studio

- Nel campo Costo Paziente va riportato il costo a contratto. Le attività di overhead e quelle "a richiesta" (non preventivabili) non vanno considerate;
- In caso di fee diversi per braccio di trattamento, nel campo Costo Paziente va inserita la fee media
- Inserire la valorizzazione totale (non pro-rata) del costo paziente dello studio;
- In caso di emendamenti al budget, in ottica di semplificazione del reperimento del dato, va considerato il patient fee indicato nel primo contratto, non quello rivisto;
- Il valore del campo Pazienti Arruolati è inteso per studio e non per singolo braccio sperimentale e/o controllo. Si intendono i pazienti randomizzati, trattati o da trattare;
- Considerare i pazienti randomizzati in studi con arruolamento attivo, nel periodo 1/1/2017 – 31/12/2020;
- Si prendono in considerazione tutti i pazienti randomizzati, assumendo quindi che tutti completino il trattamento in accordo al protocollo.
- I dati degli studi outsourced (gestiti da CRO) possono essere omessi nel caso di difficoltà di raccolta;

2) Tabella farmaco

- Se uno studio prevede diverse posologie dello stesso farmaco, queste vanno tutte inserite per i pazienti previsti, una per riga. In sede di calcolo costi sarà selezionato il valore più appropriato;
- Nel caso siano presenti più terapie Standard Of Care (SOC), indicare almeno quella di minor costo stimato. Se vengono inserite più SOC, in fase di calcolo sarà selezionata quella di minor costo;
- Se i farmaci di confronto sono più di uno vanno riportati tutti, su una riga per ogni farmaco;
- Se la durata del trattamento sperimentale è prevista fino alla progressione della malattia o fino ad eventi avversi, si considera la durata del braccio di controllo prevista nel Protocollo;



- e) Se la continuazione del trattamento (posologia e/o durata) è determinata dalla risposta di una prima coorte di pazienti (vedi il caso dell'induzione per i farmaci biologici), il numero delle somministrazioni e la posologia vengono calcolati come media della prima e della seconda coorte;
- f) Se la concentrazione del farmaco è rapportata al peso o alla superficie corporea (BSA) del paziente, indicarlo nel campo Unità di Riferimento. Il sistema attribuirà automaticamente dei coefficienti standard (v. oltre);
- g) Farmaco: indicare nome del principio attivo e non il nome commerciale;
- h) Campo Cicli: il numero di cicli del farmaco da inserire è il numero medio atteso come da piano statistico contenuto nel Protocollo di studio;
- i) Se è prevista una somministrazione giornaliera, indicare numero di giorni. Se per esempio sono previste 2 somministrazioni giornaliere per 10 giorni, nel campo Cicli va indicato 20;
- j) Campo «Farmaco Fornito»: se il farmaco non viene fornito gratuitamente dallo sponsor, in ottica di semplificazione può essere omesso. Se il farmaco è fornito dallo sponsor, va sempre inserito nel database.
- k) Farmaco Sperimentale: quantificare (NB: nel calcolo dei costi evitati sarà comunque considerata la SOC); nel caso di studi monobraccio o se confrontato con placebo sarà eseguita un'elaborazione specifica e distinta.

5.2.4 Operazioni sui dati e procedura di calcolo

Sui dati pervenuti è stata svolta la sequenza di operazioni descritta di seguito:

| Operazione | Descrizione |
|---|--|
| 1. Creazione del data base Master (DB Master) | I singoli data base ricevuti dalle aziende tramite i moduli Raccolta Dati riempiti sono stati tutti riversati sequenzialmente in un data base complessivo, su cui sono stati poi eseguiti i successivi passi di analisi. Per confidenzialità, le aziende partecipanti non hanno accesso al DB Master. |
| 2. Normalizzazione del DB Master | I campi dei singoli DB che presentavano difformità rispetto al tracciato campi standard del DB Master sono stati armonizzati. Sono stati aggiunti i campi chiave Studio (CS) e Farmaco (CF), trasversali ai singoli DB, per identificare univocamente i singoli studi ed i singoli trattamenti. Sono state uniformate e riclassificate le nomenclature delle aree terapeutiche. E' stata creata una tabella aggiuntiva con l'elenco dei singoli farmaci presenti nei trattamenti pervenuti, in cui sono stati eliminati i valori duplicati. I nomi dei farmaci sono stati quindi armonizzati, uniformando le diciture difformi. |
| 3. Preparazione del campione di analisi trattamenti | Dal DB Master è stato estratto il campione di studi e trattamenti oggetto di analisi, applicando i seguenti filtri: <ul style="list-style-type: none"> • Gli studi di Fase 1 sono stati esclusi |



| Operazione | Descrizione |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Sono stati inclusi solo i farmaci forniti gratuitamente dalle aziende sponsor (FARMACO FORNITO = "Y") • Sono stati filtrati e trattati separatamente i trattamenti dei bracci sperimentali degli studi monobraccio o confrontati con placebo |
| 4. Normalizzazione dei dosaggi farmaco | <p>Per ogni trattamento sono state identificate il numero di dosi fornite, le Unità di Misura (UdM), le Unità di Riferimento (UdR) ed i cicli previsti.</p> <p>I dosaggi con UdR Peso sono stati calcolati su un peso di Kg 70, che rappresenta il peso medio di un individuo di genere Maschile o Femminile.</p> <p>I dosaggi con UdR Superficie Corporea (o BSA, Body Surface Area) sono stati calcolati con l'equazione di Gehan e George⁹, utilizzando un parametro di peso pari a Kg 70 ed un parametro di altezza pari a cm 171, che rappresenta l'altezza media di un individuo di genere Maschile o Femminile. Il valore risultante applicato è m² 1,836.</p> <p>I dosaggi di carboplatino espressi in area sotto la curva (o AUC, Area Under Curve) sono stati calcolati con il metodo Calvert, applicando i parametri: Età=60; Peso=70kg; Creatinina=1; Genere=M</p> <p>Tutti i dosaggi sono stati infine convertiti in mg o in ml.</p> <p>I trattamenti con dati sul dosaggio incompleti o incoerenti, ove non sia stato possibile produrre una stima attendibile, sono stati esclusi dal campione di analisi.</p> |
| 5. Valorizzazione del costo unitario del farmaco | <p>Sono stati uniformati i nomi dei farmaci, armonizzando le diverse diciture (es. nome in italiano o inglese etc.)</p> <p>E' stato reperito il prezzo al mg o ml di tutti i farmaci univocamente identificati nei trattamenti del campione di analisi.</p> <p>Le fonti dati consultate sono state Farmadati e altri data base di pubblica consultazione derivanti dagli elenchi farmaci AIFA.</p> <p>Per ogni farmaco è stato selezionato il prezzo retail, al lordo perciò di scontistiche ed effetti negoziali.</p> |

⁹ Area Superficie Corporea (m²) = 0.0235 * Altezza(cm)0.42246 * Peso (kg)0.51456



| Operazione | Descrizione |
|--------------------------------------|---|
| | <p>In caso di reperimento del solo prezzo ex-factory, al netto perciò dei margini commerciali, questo è stato convertito in prezzo retail applicando un fattore di moltiplicazione di 1,65.</p> <p>In caso di più valori presenti per un farmaco o principio attivo, è stato calcolato un valore mediano dei prezzi.</p> <p>Il prezzo dei farmaci è stato determinato unicamente da Lab MSC, a garanzia di imparzialità.</p> |
| 6. Applicazione Procedura di calcolo | <p>Per ogni studio è stato valorizzato un singolo braccio di trattamento (braccio di controllo, o il trattamento che il paziente avrebbe fatto indipendentemente dalla partecipazione allo studio).</p> <p>Sono stati quindi calcolate:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Posologia del farmaco Standard of Care (o SOC): dose e numero di somministrazioni; In caso di più SOC alternative è stata selezionata quella di costo minore; 2. Calcolo della quantità di farmaco fornita per paziente: $posologia \times UdM \times cicli$ (come previsti dal protocollo di studio) 3. Quantificazione dei pazienti arruolati nello studio (braccio sperimentale e braccio/i di controllo) 4. Calcolo del costo totale evitato (AC) per i farmaci sperimentali forniti: $AC = QuantitàFarmaco \times CostoUnitario \times PazientiArruolati$ 5. Calcolo del Costo Studio: $CostoStudio = CostoPaziente \times PazientiArruolati^{10}$ <p>Il prezzo del farmaco sperimentale è stato considerato uguale al prezzo del farmaco SOC selezionato, per convenzione.</p> <p>Se il farmaco di confronto è il placebo il costo del farmaco sperimentale è sempre considerato pari a 0, per cui il relativo trattamento è escluso dal campione (v. sopra).</p> |

¹⁰ Trattandosi di un modello, il numero dei pazienti considerato è quello dei pazienti arruolati dallo studio nel periodo di riferimento (2017-2020), che abbiano completato o meno il trattamento previsto; il costo effettivo dello studio potrebbe perciò essere distribuito su periodi temporali più estesi del periodo di riferimento



| Operazione | Descrizione |
|--|--|
| 7. Calcolo specifico per studi monobraccio e con placebo | <p>Sono stati selezionati i soli farmaci già in commercio, per cui valorizzati, ed è stato calcolato l'Averted Costs ipotetico, con lo stesso procedimento illustrato sopra.</p> <p>Data la difficoltà di identificare le SOC di riferimento ipotetiche per ciascuno studio, è stato applicato all'Averted Costs un correttore in riduzione del 90%.</p> |
| 8. Calcolo Effetto Leva | <p>Infine, è stato calcolato l'effetto leva degli Averted Costs, con la formula:</p> $EffettoLeva = \frac{(\sum CostoStudio + \sum AvertedCost)}{\sum CostoStudio}$ |

Tabella 4 - Operazioni sui Dati e procedura di calcolo

5.3 RISULTATI FARMACO

Nei paragrafi seguenti sono presentati i risultati della ricerca, ai quali vanno premesse alcune considerazioni, per la lettura dei risultati ed in particolare dell'effetto leva.

In primis, va tenuto presente che i valori calcolati nel Costo Studi sono solo una frazione, sia pur significativa, dell'investimento complessivo delle aziende farmaceutiche nella ricerca clinica in Italia. Questa ricerca, infatti, non vuole quantificare il valore complessivo degli investimenti in ricerca clinica in Italia, ma misurare il risparmio da questi generato.

L'analisi, poi, considera solo gli investimenti Diretti ai siti sperimentali per i pazienti arruolati negli studi clinici e una parte, anche se rilevante, dell'investimento Indiretto (nella fattispecie appunto di costo evitato per i farmaci forniti). Non è considerato l'intero costo dello studio, ad esempio con i costi di overhead, prestazioni a richiesta o altri costi.

Nei valori di spesa indicati non sono considerati gli investimenti strutturali delle aziende farmaceutiche, i relativi costi del personale impegnato nella ricerca clinica ed altre spese a questa destinate.

Infine, per l'approccio volutamente conservativo adottato nell'analisi, i risultati sono verosimilmente calcolati per difetto rispetto alla realtà. Nel calcolo degli Averted Costs, ad esempio, sono stati considerati i prezzi mediani dei farmaci, ed in caso di più terapie SOC sono state considerate quelle di minor costo.

5.3.1 Data overview

La ricerca Averted Costs 2021 si basa su un DataBase ancora più ampio dell'edizione 2020: infatti sono stati raccolti i dati relativi a 923 studi (erano 612 nell'edizione 2020, +50%), di cui 870 Profit e 53 Non Profit. Dagli studi Profit sono stati esclusi i 46 studi di Fase 1 pervenuti, per un totale di 824 studi Profit analizzati in totale.

Di questi sono stati analizzati, in quanto generatori di Averted Costs effettivi, solo gli studi con braccio di controllo con farmaco, pari a 647 studi. I restanti 177 studi con solo braccio sperimentale o con braccio di controllo placebo sono stati analizzati a parte, come virtualmente generatori di Averted Costs (v. par. 5.3.9 "Averted Costs da studi monobraccio o con placebo").

Sono pervenuti i dati di 2564 trattamenti relativi agli studi, da cui è stato estrapolato un campione di analisi di 854 trattamenti effettivamente generatori di Averted Costs, selezionati in base al filtro descritto al par. 5.2.4 "Operazioni sui dati e procedura di calcolo", al punto 3, "Preparazione del campione di analisi trattamenti".



E' stato quindi analizzato a parte un campione di ulteriori 334 trattamenti sperimentali in studi monobraccio o contro placebo con farmaci in commercio, come descritto al par. 5.2.4 "Operazioni sui dati e procedura di calcolo", al punto 7, "Calcolo specifico per studi monobraccio e con placebo".

Il calcolo è stato eseguito su tutti i trattamenti valorizzati per quantità di farmaco e costo unitario del farmaco. Sono stati quindi esclusi dal calcolo i trattamenti con dati insufficienti, per Dosaggio o per Prezzo.

Il campione valido per l'analisi è risultato di 1128 trattamenti correttamente valorizzati sia per Dosaggio che per Prezzo, pari al 95% del campione selezionato.

Il quadro sinottico riassume la consistenza del set di dati analizzato:

| DB Master | v1.7 | |
|--|-------------|--------------------------|
| Totale studi pervenuti: | 923 | |
| Di cui Studi Profit | 870 | |
| Di cui Studi No Profit | 53 | |
| Totale Studi analizzati, <u>compresi</u> monobraccio o vs placebo: | 824 | (Profit, esclusi Fase 1) |
| Studi analizzati, <u>esclusi</u> monobraccio o vs placebo: | 647 | (Profit, esclusi Fase 1) |
| Studi monobraccio o vs placebo, analizzati a parte | 177 | |
| Trattamenti analizzati*: | 1188 | |
| di cui Trattamenti non sperimentali: | 854 | |
| di cui Sperimentali in studi monobraccio: | 334 | |
| Totale farmaci rilevati | 347 | |
| Farmaci quotati: | 319 | 92% |
| Campione trattamenti valido: | | |
| Dosaggi (Q) | 1143 | 96% |
| Prezzo (P) | 1168 | 98% |
| Overlap (P; Q) | 1128 | 95% |

Tabella 5 - Data Overview: dati pervenuti e campione di analisi

* Il totale dei trattamenti pervenuti è pari a 2564 dei quali, al netto dei farmaci sperimentali presenti in studi con bracci di controllo, farmaci di controllo non forniti e placebo, ne sono stati analizzati 854 che sono generatori effettivi di Averted Costs (vedi par. 4.4). Ulteriori 334 trattamenti da studi monobraccio sono stati analizzati a parte (v. par. 5.3.9).

A conoscenza degli Autori, il data base approntato per questa analisi si conferma come il più esteso e completo mai raccolto in Italia per il tema dei costi evitati, sia per numero di studi inclusi che per aziende partecipanti.

NB: nel seguito del documento, ove non diversamente specificato, le analisi fanno riferimento al campione di 647 studi profit, esclusi studi di Fase 1 ed esclusi studi monobraccio o con placebo.

5.3.2 Studi clinici per area terapeutica (tutti gli studi)

Ogni studio pervenuto è stato assegnato ad una delle seguenti aree terapeutiche, identificate secondo la tassonomia AIFA:



- Anestesia ed analgesia
- Disturbi mentali
- Fenomeni del sistema immunitario
- Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico
- Fenomeni genetici
- Infezioni batteriche e micotiche
- Malattie del metabolismo e della nutrizione
- Malattie del sistema cardiovascolare
- Malattie del sistema ematico e linfatico
- Malattie del sistema endocrino
- Malattie del sistema immunitario
- Malattie del sistema muscoloscheletrico
- Malattie del sistema nervoso
- Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza
- Malattie della pelle e del tessuto connettivo
- Malattie dell'apparato digerente
- Malattie dell'apparato urogenitale maschile
- Malattie delle vie respiratorie
- Malattie dell'occhio
- Malattie virali
- Neoplasie

Più della metà degli studi del campione appartengono all'area Neoplasie, con un ampio distacco sulle successive aree più rappresentate, che sono Malattie del Sistema Immunitario e Malattie del Sistema Cardiovascolare:

| Area Terapeutica | N. studi | % sul totale |
|---|----------|--------------|
| Neoplasie | 483 | 52% |
| Malattie del sistema immunitario | 71 | 8% |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 44 | 5% |
| Malattie virali | 41 | 4% |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 39 | 4% |
| Malattie delle vie respiratorie | 36 | 4% |
| Malattie del sistema nervoso | 33 | 4% |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 27 | 3% |
| Disturbi mentali | 21 | 2% |
| Malattie dell'occhio | 20 | 2% |
| Malattie dell'apparato digerente | 20 | 2% |
| Malattie del sistema endocrino | 20 | 2% |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 17 | 2% |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 15 | 2% |
| Fenomeni genetici | 11 | 1% |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 7 | 1% |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 6 | 1% |
| Fenomeni del sistema immunitario | 6 | 1% |



| | | |
|---|------------|-------------|
| Infezioni batteriche e micotiche | 4 | 0% |
| Anestesia ed analgesia | 1 | 0% |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 1 | 0% |
| Totale complessivo | 923 | 100% |

Tabella 6 - Studi per Area Terapeutica

5.3.3 Pazienti arruolati (tutti gli studi)

Il numero di pazienti arruolati negli studi del campione si attesta a 26.644 unità (+48% rispetto alla ricerca 2020). Includendo gli studi di Fase 1 si arriva ad un totale di 27.184 pazienti arruolati.

Coerentemente, l'area Neoplasie presenta anche la maggioranza di pazienti arruolati, con oltre la metà del totale:

| Area Terapeutica | Pazienti arruolati | % sul totale dei pazienti arruolati |
|---|--------------------|-------------------------------------|
| Neoplasie | 14528 | 53% |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 1909 | 7% |
| Malattie del sistema nervoso | 1697 | 6% |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 1624 | 6% |
| Malattie del sistema endocrino | 1260 | 5% |
| Malattie virali | 1249 | 5% |
| Malattie del sistema immunitario | 1111 | 4% |
| Malattie delle vie respiratorie | 869 | 3% |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 583 | 2% |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 431 | 2% |
| Disturbi mentali | 371 | 1% |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 368 | 1% |
| Malattie dell'apparato digerente | 283 | 1% |
| Malattie dell'occhio | 279 | 1% |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 183 | 1% |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 181 | 1% |
| Fenomeni genetici | 120 | 0% |
| Fenomeni del sistema immunitario | 111 | 0% |
| Infezioni batteriche e micotiche | 15 | 0% |
| Anestesia ed analgesia | 11 | 0% |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 1 | 0% |
| Totale complessivo | 27184 | 100% |

Tabella 7 - Pazienti per Area Terapeutica

Si evidenzia una certa discrepanza tra le aree terapeutiche considerando il numero di pazienti arruolati rispetto al numero di studi: ad esempio, la seconda area terapeutica per arruolamenti è Malattie del sistema cardiovascolare, mentre Malattie del sistema Immunitario, seconda per numero di studi con l'8% del totale, è solo 7^a per arruolamenti, con il 4%.



5.3.3.1 Effetto della pandemia COVID-19 sugli arruolamenti nei trial clinici Profit

Confrontando l'arruolamento medio annuale per studio della rilevazione 2017-2019 con quello della rilevazione 2020 emerge un quadro complessivo di resilienza della ricerca clinica durante la pandemia da COVID-19, con un leggero aumento medio dei pazienti arruolati nei trial clinici Profit del campione: il valore medio infatti passa da 6,65 pazienti/studio a 7,48 pazienti/studio per anno (+12%):

| Area Terapeutica | Arruolamento annuale medio | | Diff. |
|--|----------------------------|-------------|------------|
| | 2017-2019 | 2020 | |
| Malattie virali | 2,41 | 18,17 | 655% |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 3,94 | 17,21 | 336% |
| Malattie dell'apparato digerente | 2,13 | 7,75 | 263% |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 5,00 | 15,17 | 203% |
| Malattie delle vie respiratorie | 4,91 | 9,42 | 92% |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 2,22 | 4,12 | 86% |
| Malattie dell'occhio | 3,05 | 4,80 | 57% |
| Malattie del sistema endocrino | 15,40 | 19,21 | 25% |
| Malattie del sistema immunitario | 3,51 | 4,05 | 15% |
| Neoplasie | 7,18 | 6,69 | -7% |
| Infezioni batteriche e micotiche | 0,44 | 0,33 | -25% |
| Fenomeni genetici | 3,06 | 1,73 | -44% |
| Fenomeni del sistema immunitario | 5,22 | 2,83 | -46% |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 12,26 | 6,61 | -46% |
| Malattie del sistema nervoso | 14,76 | 7,15 | -52% |
| Disturbi mentali | 3,80 | 0,40 | -89% |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 12,69 | 0,86 | -93% |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della g | 11,20 | 0,00 | -100% |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 0,33 | 0,00 | -100% |
| Totale complessivo | 6,65 | 7,48 | 12% |

Tabella 8 - Arruolamento medio annuale 2017-2019 e 2020

Il quadro si presenta molto variegato, passando da un prevedibile notevole aumento di Malattie Virali alla marcata diminuzione di diverse aree terapeutiche, fino al 100%. Tuttavia, circa la metà delle aree terapeutiche considerate presenta un andamento positivo, con le prime 4 che evidenziano aumenti oltre il 200%. Da segnalare anche la sostanziale stabilità di Neoplasie (-7%), l'area a maggior volume di arruolamenti.

E' verosimile che il significativo aumento degli arruolamenti dell'area terapeutica Malattie Virali sia dovuto ai trial clinici riconducibili al COVID-19. Questo porta un aumento notevole dell'arruolamento annuale medio complessivo, alterando il quadro relativo alle altre aree terapeutiche.

Di seguito viene dunque presentata la stessa analisi, senza l'area Malattie Virali.



| Area Terapeutica | Arruolamento annuale medio | | Diff. |
|--|----------------------------|-------------|------------|
| | 2017-2019 | 2020 | |
| Etichette di riga | 2017-2019 | 2020 | |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 3,94 | 17,21 | 336% |
| Malattie dell'apparato digerente | 2,13 | 7,75 | 263% |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 5,00 | 15,17 | 203% |
| Malattie delle vie respiratorie | 4,91 | 9,42 | 92% |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 2,22 | 4,12 | 86% |
| Malattie dell'occhio | 3,05 | 4,80 | 57% |
| Malattie del sistema endocrino | 15,40 | 19,21 | 25% |
| Malattie del sistema immunitario | 3,51 | 4,05 | 15% |
| Neoplasie | 7,18 | 6,69 | -7% |
| Infezioni batteriche e micotiche | 0,44 | 0,33 | -25% |
| Fenomeni genetici | 3,06 | 1,73 | -44% |
| Fenomeni del sistema immunitario | 5,22 | 2,83 | -46% |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 12,26 | 6,61 | -46% |
| Malattie del sistema nervoso | 14,76 | 7,15 | -52% |
| Disturbi mentali | 3,80 | 0,40 | -89% |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 12,69 | 0,86 | -93% |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della | 11,20 | 0,00 | -100% |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 0,33 | 0,00 | -100% |
| Totale complessivo | 7,05 | 6,78 | -4% |

Tabella 9 - Arruolamento medio annuale 2017-2019 e 2020 senza area terapeutica Malattie Virali

In questo caso l'arruolamento annale medio passa da 7,05 pazienti/studio per anno a 6,78 (-4%), mostrando comunque una sostanziale stabilità complessiva.

Le due analisi sopra illustrate evidenziano alcuni aspetti, meritevoli di approfondimento:

- Da una parte, il settore delle sperimentazioni cliniche ha mostrato una significativa flessibilità nel dirottare risorse sull'area terapeutica Malattie Infettive (e verosimilmente anche su Malattie delle Vie Respiratorie), la più cruciale nel contesto della pandemia di COVID-19
- Dall'altra, si è evidenziata una sostanziale capacità complessiva di resilienza alla pandemia, sia pure con significative variabilità tra aree terapeutiche
- Andrebbe indagato il contributo della conduzione dei trial clinici da remoto (c.d. Decentralized Clinical Trials, DCT) alla resilienza evidenziata dal sistema, indagando la correlazione tra diffusione delle relative metodologie e l'andamento degli arruolamenti nelle singole aree terapeutiche.

Note:

- Elaborazione eseguita sugli Studi Profit presenti nel campione
- Dalle tabelle sono state eliminate, per variazioni fuori scala, le aree Anestesia ed Analgesia (incommensurabile) e Malattie della Pelle e del Tessuto Connettivo (+2186%)
- Per poter confrontare la media cumulata di 3 anni con la media relativa all'anno 2020 è stato necessario presumere un arruolamento costante nel triennio 2017-2019.



5.3.4 Valore Complessivo

L'investimento diretto totale degli studi analizzati, corrispondente alla somma del costo paziente, ammonta a circa € 318 milioni (+50% rispetto alla ricerca 2020). A questo valore fa fronte un ammontare di investimento indiretto, corrispondente alla somma degli Averted Costs, pari a circa € 624 milioni (+65% sulla ricerca 2020).

L'effetto leva è calcolato con la formula già illustrata al par. 5.2.4:

$$EffettoLeva = \frac{(\sum CostoStudio + \sum AvertedCost)}{\sum CostoStudio},$$

dove, per ogni studio: $CostoStudio = CostoPaziente \times PazientiArruolati$.

Il valore dell'effetto leva è stato qui misurato a 2,95:

| Costo Studio | Averted Costs | Effetto Leva |
|--------------|---------------|--------------|
| 318.914.315€ | 623.423.887 € | 2,95 |

Tabella 10 - Finanziamenti Diretti, Indiretti ed Effetto Leva totali

Questo risultato conferma ed amplifica quello di precedenti ricerche sul tema degli Averted Costs (vedi par. 7 "Conclusioni e prospettive").

5.3.5 Valore per area terapeutica

La scomposizione per area terapeutica conferma la netta predominanza di Neoplasie sia per il totale di Costo Studio che per il totale Averted Costs, con un valore economico totale, diretto ed indiretto, di quasi 730 milioni di euro:

| Area Terapeutica | Costo Studio | Averted Costs | Effetto Leva |
|---|---------------|---------------|--------------|
| Neoplasie | 218.167.929 € | 511.680.169 € | 3,35 |
| Malattie del sistema nervoso | 21.497.211 € | 60.278.059 € | 3,80 |
| Malattie delle vie respiratorie | 4.417.314 € | 14.717.990 € | 4,33 |
| Malattie virali | 5.713.914 € | 13.987.183 € | 3,45 |
| Malattie del sistema endocrino | 8.607.169 € | 6.535.717 € | 1,76 |
| Malattie del sistema immunitario | 11.085.991 € | 4.540.753 € | 1,41 |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 5.043.706 € | 3.836.875 € | 1,76 |
| Fenomeni genetici | 2.646.851 € | 2.867.270 € | 2,08 |
| Malattie dell'occhio | 4.099.535 € | 1.429.489 € | 1,35 |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 8.825.079 € | 1.425.841 € | 1,16 |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 11.311.556 € | 859.646 € | 1,08 |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 1.758.179 € | 526.191 € | 1,30 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 70.415 € | 231.166 € | 4,28 |
| Malattie dell'apparato digerente | 3.438.885 € | 170.963 € | 1,05 |
| Disturbi mentali | 3.438.819 € | 118.049 € | 1,03 |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 704.916 € | 94.696 € | 1,13 |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 2.729.306 € | 61.352 € | 1,02 |
| Fenomeni del sistema immunitario | 2.241.200 € | 54.837 € | 1,02 |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8.461 € | 7.627 € | 1,90 |
| Anestesia ed analgesia | 104.817 € | 13 € | 1,00 |



| | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------------|
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 3.003.064 € | - € | 1,00 |
| Totale complessivo | 318.914.315 € | 623.423.887 € | 2,95 |

Tabella 11 – Investimenti Diretti, Indiretti ed Effetto Leva per area terapeutica

Gli effetti leva di Malattie delle Vie Respiratorie (4,33), Infezioni Batteriche e Micotiche (4,28), Malattie del Sistema Nervoso (3,80), Malattie Virali (3,45) e Neoplasie (3,35) sono superiori all'effetto leva complessivo (2,95):

| Area Terapeutica | Effetto Leva |
|---|--------------|
| Malattie delle vie respiratorie | 4,33 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 4,28 |
| Malattie del sistema nervoso | 3,80 |
| Malattie virali | 3,45 |
| Neoplasie | 3,35 |
| Fenomeni genetici | 2,08 |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 1,90 |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 1,76 |
| Malattie del sistema endocrino | 1,76 |
| Malattie del sistema immunitario | 1,41 |
| Malattie dell'occhio | 1,35 |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 1,30 |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 1,16 |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 1,13 |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 1,08 |
| Malattie dell'apparato digerente | 1,05 |
| Disturbi mentali | 1,03 |
| Fenomeni del sistema immunitario | 1,02 |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 1,02 |
| Anestesia ed analgesia | 1,00 |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 1,00 |
| Totale complessivo | 2,95 |

Tabella 12 - Ranking delle aree terapeutiche per Effetto Leva

Diverse altre aree mostrano invece un effetto leva intorno a 1, che è il valore minimo, ed indica un apporto poco significativo di costi evitati.

La variabilità dell'effetto leva, da un minimo di 1,00 ad un massimo di 4,33, è sicuramente da ascrivere in parte al costo medio più alto di alcuni farmaci nelle aree terapeutiche nelle prime posizioni, ma per le aree con valore intorno a 1 potrebbe anche essere causato da una sottostima degli Averted Costs dovuta alla difficoltà di identificare i trattamenti standard, oppure alla rilevante presenza di studi monobraccio, per cui con il solo farmaco sperimentale o ancora di SOC di base non definite, che perciò non sono state valorizzate in questa parte dell'analisi.



5.3.6 Contributo al valore per area terapeutica

Neoplasie, grazie all'elevato numero di studi presenti nel campione, si conferma l'area che contribuisce maggiormente al valore totale, sia per il Costo Studio che per gli Averted Costs, con valori rispettivamente pari a circa il 68% e 81%:

| Etichette di riga | Costo Studio % | Averted Costs % |
|---|----------------|-----------------|
| Neoplasie | 68% | 82% |
| Malattie del sistema nervoso | 7% | 10% |
| Malattie delle vie respiratorie | 1% | 2% |
| Malattie virali | 2% | 2% |
| Malattie del sistema endocrino | 3% | 1% |
| Malattie del sistema immunitario | 3% | 1% |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 2% | 1% |
| Fenomeni genetici | 1% | 0% |
| Malattie dell'occhio | 1% | 0% |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 3% | 0% |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 4% | 0% |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 1% | 0% |
| Infezioni batteriche e micotiche | 0% | 0% |
| Malattie dell'apparato digerente | 1% | 0% |
| Disturbi mentali | 1% | 0% |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 0% | 0% |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 1% | 0% |
| Fenomeni del sistema immunitario | 1% | 0% |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 0% | 0% |
| Anestesia ed analgesia | 0% | 0% |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 1% | 0% |
| Totale complessivo | 100% | 100% |

Tabella 13 - Contributo al valore complessivo per area terapeutica

5.3.7 Costo Studio e Averted Costs medi

La classifica per Costo Studio medio vede diverse aree terapeutiche collocarsi sopra la media complessiva rilevata, di € 387.032, principalmente Malattie del Sistema Nervoso e Neoplasie, con rispettivamente € 651.431 e € 512.131 di investimento medio diretto nel periodo considerato, seguite dalle altre aree riportate con sfondo verde nella tabella seguente:

| Area Terapeutica | Media di Costo Studio |
|---|-----------------------|
| Malattie del sistema nervoso | 651.431 € |
| Neoplasie | 512.131 € |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 500.511 € |
| Malattie del sistema endocrino | 453.009 € |
| Fenomeni del sistema immunitario | 448.240 € |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 401.140 € |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 269.323 € |
| Fenomeni genetici | 264.685 € |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 234.972 € |



| Area Terapeutica | Media di Costo Studio |
|---|------------------------------|
| Malattie dell'occhio | 204.977 € |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 194.950 € |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 186.804 € |
| Malattie dell'apparato digerente | 171.944 € |
| Disturbi mentali | 171.941 € |
| Malattie virali | 168.056 € |
| Malattie del sistema immunitario | 167.970 € |
| Malattie delle vie respiratorie | 126.209 € |
| Anestesia ed analgesia | 104.817 € |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 103.422 € |
| Infezioni batteriche e micotiche | 23.472 € |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8.461 € |
| Totale complessivo | 387.032 € |

Tabella 14 - Costo Studio medio per area terapeutica

Anche l'analisi per Averted Costs vede le aree di Malattie del sistema nervoso e Neoplasie nettamente sopra la media, che è pari a € 756.582:

| Area Terapeutica | Media di Averted Costs |
|---|-------------------------------|
| Malattie del sistema nervoso | 1.826.608 € |
| Neoplasie | 1.201.127 € |
| Malattie delle vie respiratorie | 420.514 € |
| Malattie virali | 411.388 € |
| Malattie del sistema endocrino | 343.985 € |
| Fenomeni genetici | 286.727 € |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 142.106 € |
| Infezioni batteriche e micotiche | 77.055 € |
| Malattie dell'occhio | 71.474 € |
| Malattie del sistema immunitario | 68.799 € |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 64.811 € |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 31.565 € |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 30.952 € |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 20.468 € |
| Fenomeni del sistema immunitario | 10.967 € |
| Malattie dell'apparato digerente | 8.548 € |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 7.627 € |
| Disturbi mentali | 5.902 € |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 4.382 € |
| Anestesia ed analgesia | 13 € |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | - € |
| Totale complessivo | 756.582 € |

Tabella 15 - Averted Costs medio per area terapeutica



Complessivamente, dunque, il valore medio totale per studio, inteso come somma di Investimento Diretto ed Indiretto (Averted Costs) si attesta a più di 1,1 milioni di euro.

5.3.8 Costo Paziente

Il Costo Paziente Medio vede ai primi posti principalmente Fenomeni genetici, Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico e Neoplasie, tutti sopra il valore medio per il campione, che è pari a € 17.464.

| Area Terapeutica | Media di Costo paziente |
|---|-------------------------|
| Fenomeni genetici | 54.347 € |
| Neoplasie | 21.861 € |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 21.527 € |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 19.665 € |
| Fenomeni del sistema immunitario | 19.489 € |
| Disturbi mentali | 16.581 € |
| Malattie del sistema nervoso | 16.023 € |
| Malattie dell'occhio | 14.318 € |
| Malattie del sistema immunitario | 12.219 € |
| Infezioni batteriche e micotiche | 11.754 € |
| Malattie dell'apparato digerente | 11.678 € |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 11.430 € |
| Anestesia ed analgesia | 9.529 € |
| Malattie del sistema endocrino | 9.367 € |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 9.177 € |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8.461 € |
| Malattie virali | 7.371 € |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 6.442 € |
| Malattie delle vie respiratorie | 5.704 € |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 5.251 € |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 5.150 € |
| Totale complessivo | 17.214 € |

Tabella 16 - Costo Paziente medio per area terapeutica



5.3.9 Averted Costs da studi monobraccio o con placebo

Sulla base della considerazione che anche gli studi monobraccio o con placebo forniscono un trattamento ai pazienti, si è voluto analizzare il loro contributo al valore dei costi evitati del campione.

Gli Averted Costs in questo caso sono stati valorizzati al 10%, ovvero applicando un correttore in riduzione del 90%, con un criterio conservativo, non potendo considerare l'efficacia del braccio sperimentale paragonabile a quella dell'ipotetica SOC di riferimento.

La tabella seguente riporta il valore degli Averted Costs aggiuntivi generati e l'effetto leva marginale degli studi monobraccio o con placebo, calcolato sul totale degli Investimenti Diretti

| Area Terapeutica | Costo studio | Averted Costs | Effetto Leva |
|---|----------------------|----------------------|--------------|
| Neoplasie | 218.167.929 € | 123.026.654 € | 1,56 |
| Malattie del sistema immunitario | 11.085.991 € | 10.133.266 € | 1,91 |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 11.311.556 € | 9.581.798 € | 1,85 |
| Fenomeni genetici | 2.646.851 € | 4.405.229 € | 2,66 |
| Malattie virali | 5.713.914 € | 3.463.956 € | 1,61 |
| Malattie delle vie respiratorie | 4.417.314 € | 1.251.818 € | 1,28 |
| Disturbi mentali | 3.438.819 € | 635.733 € | 1,18 |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 5.043.706 € | 390.412 € | 1,08 |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 1.758.179 € | 230.612 € | 1,13 |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 2.729.306 € | 167.214 € | 1,06 |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 3.003.064 € | 119.943 € | 1,04 |
| Malattie del sistema endocrino | 8.607.169 € | 69.532 € | 1,01 |
| Malattie del sistema nervoso | 21.497.211 € | 42.188 € | 1,00 |
| Malattie dell'apparato digerente | 3.438.885 € | 34.044 € | 1,01 |
| Malattie dell'occhio | 4.099.535 € | 342 € | 1,00 |
| Fenomeni del sistema immunitario | 2.241.200 € | - € | 1,00 |
| Anestesia ed analgesia | 104.817 € | - € | 1,00 |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 704.916 € | - € | 1,00 |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 8.825.079 € | - € | 1,00 |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8.461 € | - € | 1,00 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 70.415 € | - € | 1,00 |
| Totale complessivo | 318.914.315 € | 153.552.741 € | 1,48 |

Tabella 17 - Averted Costs ed Effetto Leva da studi monobraccio o con placebo

La tabella seguente riporta i risultati totali, includendo anche gli Averted Costs potenzialmente generati dagli studi monobraccio o con placebo, valorizzati al 10% come descritto più sopra:

| Area Terapeutica | Costo studio | Averted Costs | Effetto Leva |
|----------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Malattie delle vie respiratorie | 4.417.314 € | 15.969.808 € | 4,62 |
| Infezioni batteriche e micotiche | 70.415 € | 231.166 € | 4,28 |
| Malattie virali | 5.713.914 € | 17.451.140 € | 4,05 |
| Neoplasie | 218.167.929 € | 634.706.824 € | 3,91 |
| Malattie del sistema nervoso | 21.497.211 € | 60.320.247 € | 3,81 |
| Fenomeni genetici | 2.646.851 € | 7.272.499 € | 3,75 |



| | | | |
|---|----------------------|----------------------|-------------|
| Malattie del sistema immunitario | 11.085.991 € | 14.674.020 € | 2,32 |
| Malattie del sistema cardiovascolare | 11.311.556 € | 10.441.444 € | 1,92 |
| Malattie dell'apparato urogenitale maschile | 8.461 € | 7.627 € | 1,90 |
| Malattie della pelle e del tessuto connettivo | 5.043.706 € | 4.227.287 € | 1,84 |
| Malattie del sistema endocrino | 8.607.169 € | 6.605.249 € | 1,77 |
| Malattie del sistema muscoloscheletrico | 1.758.179 € | 756.803 € | 1,43 |
| Malattie dell'occhio | 4.099.535 € | 1.429.831 € | 1,35 |
| Disturbi mentali | 3.438.819 € | 753.783 € | 1,22 |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 8.825.079 € | 1.425.841 € | 1,16 |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 704.916 € | 94.696 € | 1,13 |
| Malattie del metabolismo e della nutrizione | 2.729.306 € | 228.565 € | 1,08 |
| Malattie dell'apparato digerente | 3.438.885 € | 205.007 € | 1,06 |
| Fenomeni fisiologici neuronali e del muscolo scheletrico | 3.003.064 € | 119.943 € | 1,04 |
| Fenomeni del sistema immunitario | 2.241.200 € | 54.837 € | 1,02 |
| Anestesia ed analgesia | 104.817 € | 13 € | 1,00 |
| Totale complessivo | 318.914.315 € | 776.976.628 € | 3,44 |

Tabella 18 -risultati complessivi, inclusi studi monobraccio e con placebo

In questo caso il valore totale complessivo supera 1 miliardo di euro e l'effetto leva è ancora più alto, superando sensibilmente la soglia di valore 3.



5.3.10 Risultati Studi Non Profit

Di seguito è presentato l'apporto di valore della ricerca indipendente al campione analizzato, che vede censiti 53 studi No Profit co-finanziati.

Data la loro natura, che non prevede un compenso per paziente ma un contributo complessivo allo svolgimento della sperimentazione, per questi studi non si è potuto procedere al calcolo dell'effetto leva

Il volume non elevato di dati raccolti consente solo una visione parziale del tema, meritevole comunque di approfondimento ed ampliamento futuro.

| Area Terapeutica | Costo studio | Averted Costs |
|---|--------------------|---------------------|
| Infezioni batteriche e micotiche | 31.362 € | 90.521 € |
| Neoplasie | 5.876.678 € | 16.958.202 € |
| Malattie del sistema ematico e linfatico | 1.118.000 € | 2.928.007 € |
| Malattie dell'app. urogenitale femminile e complicanze della gravidanza | 120.590 € | 302.731 € |
| Malattie virali | 647.675 € | 553.163 € |
| Malattie del sistema endocrino | 55.000 € | 9.099 € |
| Malattie del sistema immunitario | 250.925 € | - € |
| Disturbi mentali | 54.500 € | - € |
| Totale complessivo | 8.154.730 € | 21.386.640 € |

Tabella 19 - Costo Studio e Averted Costs in studi No Profit



6 VALORE DIAGNOSTICA E PRESTAZIONI

Il valore, i costi evitati per il SSN e l'effetto complessivo delle prestazioni diagnostiche fornite dalle aziende sponsor nelle sperimentazioni cliniche, sia pure inferiore a quello dei farmaci sperimentali forniti, sono stati ritenuti meritevoli di ulteriori indagini da parte del team di lavoro al termine della ricerca 2020.

Nella ricerca Averted Costs 2021 è stato pertanto inserito il ramo Valore Diagnostica e Prestazioni, realizzato in collaborazione con il network di Ospedali del Lab MSC e con il supporto del prof. Antonio Giulio De Belvis e del Dr. Giuseppe Greco, entrambi afferenti all'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica del Sacro Cuore.

Per realizzare questa parte della ricerca si sono tenuti 3 incontri con il network di Ospedali ed aziende, tra novembre 2021 e marzo 2022. Di seguito sono presentati metodologia e risultati della ricerca.

6.1 METODOLOGIA VALORE DIAGNOSTICA E PRESTAZIONI

6.1.1 Razionale

L'Investimento Diretto o Indiretto dell'azienda sponsor per l'esecuzione di uno studio clinico, oltre al farmaco sperimentale e di controllo, include spesso altre prestazioni necessarie alla raccolta dei dati o alla selezione dei pazienti, quali:

- Prestazioni diagnostiche
- Analisi di laboratorio centralizzate
- Analisi genetiche (es. test NGS)
- Prestazioni accessorie allo studio, come interventi chirurgici o altro

Tali prestazioni costituiscono una parte significativa del valore complessivo delle sperimentazioni cliniche, non solo dal punto di vista economico, in quanto potenzialmente generatrici di costi evitati per il SSN, ma anche generando spesso un beneficio addizionale per il paziente, che può usufruire di prestazioni diagnostiche più frequenti e accurate, oppure accedere a test genetici che, anche in caso di screening failure, potrebbero modificare la sua traiettoria terapeutica. Nel seguito, tale valore aggiunto per il paziente viene definito "Surplus Prestazionale".

6.1.2 Obiettivo

Il ramo Valore Diagnostica e Prestazioni si propone diversi obiettivi:

1. Definire una metodologia attendibile di misurazione del valore economico, sia diretto che indiretto, e del Surplus Prestazionale generato dalle prestazioni diagnostiche nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e del relativo effetto moltiplicatore;
2. Effettuare una prima misurazione di tali grandezze, su un campione ridotto di studi presenti nel DB Master

Questo ramo della ricerca Averted Costs ha carattere esplorativo e va considerato un modello pilota con cui validare la metodologia proposta e valutarne la sua applicabilità estesa in futuro.

6.1.3 Passi metodologici

La ricerca si basa su 4 momenti fondamentali:

1. Selezionare un'Area Terapeutica o Indicazione pilota;
2. Definire un Percorso Paziente standard/mediano basato su Linee Guida riconosciute e condivise con gli Ospedali del network;



3. Individuare le prestazioni fornite per gli studi clinici che coincidono con il Percorso Paziente Standard e quelle che, non essendo nel Percorso, si assume generino Surplus Prestazionale;
4. Misurare valore economico aggiunto e Surplus, utilizzando il costo standard SSN, utilizzando un indicatore sintetico.

6.1.4 Distribuzione dei benefici

Diversamente dai farmaci, per i quali gli Averted Costs generati sono sempre un beneficio a vantaggio del SSN, per le prestazioni diagnostiche nei trial clinici la distribuzione dei benefici tocca non solo il SSN, ma anche il sito sperimentale ed i pazienti, in base ad alcune variabili:

- Se la prestazione rientra o meno in un Percorso Paziente Standard. Le prestazioni erogate fuori da un Percorso Paziente si assume costituiscano un surplus rispetto al percorso standard, a vantaggio del paziente;
- Se la prestazione è rimborsata o fornita direttamente dallo Sponsor; Infatti, le prestazioni diagnostiche studio specifiche effettuate presso il centro sperimentale sono rimborsate dallo sponsor e pertanto rientrano nell'Investimento Diretto, con un vantaggio per il centro sperimentale ed un risparmio per il SSN, che non deve rimborsarla al centro. Qualora queste prestazioni siano invece fornite direttamente dallo sponsor dello studio, esse rappresentano un risparmio per il SSN.

Lo schema seguente riassume la distribuzione dei benefici delle prestazioni diagnostiche effettuate nell'ambito degli studi clinici:

| La Prestazione X... | ...è in un Percorso Paziente | ...NON è in un Percorso Paziente |
|--|---|--|
| Non è rimborsata dallo Sponsor | Nessun beneficio aggiuntivo | Caso non ammesso |
| È rimborsata dallo Sponsor, totalmente o parzialmente | Centro Sperimentale: beneficio economico (investimento diretto) SSN: costo evitato | Centro Sperimentale: beneficio economico (investimento diretto) Pazienti: beneficio diagnostico (Surplus Prestazionale) |
| È fornita direttamente dallo Sponsor | SSN: costo evitato | Pazienti: beneficio diagnostico (Surplus Prestazionale) |

Tabella 20 - Distribuzione dei benefici per le prestazioni diagnostiche

Per misurare il beneficio economico diretto ed i costi evitati in valore assoluto, è necessario conoscere lo stato di rimborso delle prestazioni in ciascuno studio. In questa fase della ricerca, tale informazione non è stata raccolta per cui è stato sviluppato un indicatore sintetico, descritto nel paragrafo seguente, che consente comunque di quantificare il valore potenziale fornito da ciascuno studio per le prestazioni diagnostiche, rendendoli confrontabili.

In una fase successiva della ricerca, raccogliendo ulteriori dati, si potrà procedere alla quantificazione assoluta dei benefici economici e dei costi evitati.

6.1.5 Indicatore Valore delle Prestazioni

È stato definito un indicatore sintetico del valore delle prestazioni diagnostiche erogate nei trial clinici, denominato Indicatore Valore Prestazioni (IVP), così strutturato:



| | |
|------------------|--|
| Obiettivo | Misurare l'apporto di valore economico delle prestazioni diagnostiche erogate in un dato trial clinico, rendendo confrontabili trial ed aree terapeutiche diverse ed evidenziandone le diverse componenti |
| Variabili | <ul style="list-style-type: none"> • VPP (Valore Prestazioni Percorso): è il valore delle prestazioni diagnostiche presenti nel Percorso Paziente Standard dell'area terapeutica di riferimento • VPS (Valore Prestazioni Studio): è il valore delle prestazioni diagnostiche erogate nell'ambito del trial clinico in esame, estrapolate dalla flow chart presente nel Protocollo di studio <p>La variabile VPS, a sua volta, è composta da due elementi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VPS(C): sono le prestazioni erogate nell'ambito del trial e presenti anche nel Percorso Paziente Standard. Rappresentano la copertura del percorso paziente da parte il trial, con un beneficio economico potenziale per il SSN il centro sperimentale; • VPS(S): sono le prestazioni erogate nell'ambito del trial aggiuntive rispetto al Percorso Paziente Standard. Rappresentano il surplus prestazionale fornito al paziente, con potenziale beneficio economico anche per il centro sperimentale, e la loro quantificazione economica indica la spesa che il SSN dovrebbe teoricamente sostenere per fornire lo stesso beneficio <p>Tutte le prestazioni sono valorizzate in base alla tariffa SSN mediana, da fonte AGENAS¹¹, quantificando così il costo potenzialmente sostenuto dal SSN per la loro erogazione.</p> |
| Calcolo | <p>L'indicatore, per ciascuno studio, è calcolato con la formula:</p> $IVP = \left(\frac{\sum VPS}{\sum VPP} \right) \times 100$ <p>Dato che $VPS = VPS(C) + VPS(S)$, l'indicatore si può scomporre nei coefficienti:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Coefficiente di Copertura Percorso: indica il grado di apporto di valore economico <u>potenziale</u> dello studio al percorso paziente, con la formula: $\text{Coefficiente Copertura Percorso} = \left(\frac{\sum VPS(C)}{\sum VPP} \right) \times 100$ 2. Coefficiente Surplus Prestazioni: indica il grado di apporto di valore economico aggiunto al Percorso Paziente, ovvero il valore economico che il SSN dovrebbe impegnare per fornire al paziente lo stesso beneficio diagnostico-terapeutico aggiuntivo fornito dalle prestazioni dello studio clinico. È calcolato con la formula: |

¹¹ I. Morandi, "Prestazioni specialistiche ambulatoriali Confronto tra le tariffe nazionali ex DM 18.10.2012 e le tariffe regionali vigenti al 31.10.2014", AGENAS



$$\text{Coefficiente Surplus Prestazioni} = \left(\frac{\sum VPS(S)}{\sum VPP} \right) \times 100$$

L'indicatore IVP e i due coefficienti elaborati consentono di descrivere l'apporto di valore fornito dalle prestazioni diagnostiche fornite da un dato studio clinico e di confrontarlo con altri studi.

Ad esempio, uno studio che presenti:

- IVP=80%
- Coeff. Copertura=50%
- Coeff. Surplus_30%

potenzialmente contribuisce al 80% del costo complessivo del Percorso Paziente dell'area terapeutica ed indicazione di riferimento. Il contributo effettivo dipenderà dalle modalità effettive di erogazione e rimborso delle prestazioni, come descritto al par. 6.1.4 Distribuzione dei benefici, nonché dalle tariffe effettive applicate da ciascun centro sperimentale dato che le variabili dell'indicatore sono valorizzate al costo SSN mediano.

Tale contributo è costituito per il 50% dalla copertura del Percorso Paziente, per cui di costi effettivamente sostenuti dal SSN, e per il 30% dal valore diagnostico aggiunto fornito al paziente, per cui costi che teoricamente il SSN dovrebbe sostenere per fornire lo stesso livello di assistenza.

6.1.6 Aree Terapeutiche e Indicazioni Pilota

Dal confronto con il network di Ospedali e con le aziende farmaceutiche sono state selezionate le Aree Terapeutiche ed Indicazioni Pilota seguenti, selezionando 16 studi in totale per il campione di analisi, così ripartiti:

| Area Terapeutica/Indicazione pilota | Studi nel DB Master | Studi nel campione |
|--|---------------------|--------------------|
| Oncologia | 55 | 14 |
| Carcinoma polmonare a grandi cellule (NSCLC) | 48 | 8 |
| Carcinoma polmonare a piccole cellule | 5 | 4 |
| Carcinoma polmonare squamoso | 2 | 2 |
| Cardiologia | 2 | 2 |
| Sindromi coronariche STEMI e NSTEMI | 2 | 2 |
| Totale complessivo | 57 | 16 |

Tabella 21: Aree Terapeutiche ed Indicazioni pilota

Le Aree Terapeutiche sono state selezionate in base alla disponibilità di Linee Guida per i percorsi degli assistiti e alla numerosità di studi clinici presenti nel Data base Master: le Indicazioni pilota sono oggetto di 57 studi nel Data Base, da parte di 10 aziende su 13 totali.

6.1.7 Percorsi Paziente standard

I Percorsi Paziente standard riportati di seguito sono stati definiti grazie alla collaborazione del prof. Antonio Giulio De Belvis dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e della sua equipe, e si basano su Linee Guida riconosciute.



6.1.7.1 Linee Guida Oncologia

- 1) Steven E Weinberger, Shaunagh McDermott. Diagnostic evaluation of the incidental pulmonary nodule. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Jan 2022. | This topic last updated: Apr 23, 2021.
- 2) Karl W Thomas, MD Michael K Gould, MD, MS. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer
- 3) Karl W Thomas, Michael K Gould. Procedures for tissue biopsy in patients with suspected non-small cell lung cancer.
- 4) Rogerio C Lilenbaum. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer
- 5) AIOM Linee guida NEOPLASIE DEL POLMONE Edizione 2021 Aggiornata a ottobre 2021



6.1.7.2 Percorsi Oncologia

| Problema di salute | Inquadramento diagnostico (1) (2) | Trattamento chirurgico interventistico (5) | Trattamento medico-radioterapico (5) | Follow-up (5) |
|---|---|--|---|---|
| <p>Nodulo polmonare</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p><i>Sospetto malignancy</i> <i>Si prosegue l'iter...</i></p> | <p>Valutazione clinica</p> <p>Esami di laboratorio*</p> <p>RX del Torace</p> <p>CT del Torace senza M.d.C</p> <p>Tomosintesi del torace (FDG) PET (o PET/CT) TOTAL BODY</p> | | | |
| Tumore NSCLC | <ul style="list-style-type: none"> -Tutti i precedenti -CT- scan Torace con m.d.c. -Procedure bioptiche** -Valutazione metastasi *** -Esame istologico -Test molecolari | <p>Chirurgia (lobectomia, segmentectomia, altre resezioni)</p> <p>Procedure endobronchiali</p> | <p>Chemioterapia</p> <p>Radioterapia</p> <p>Terapia-combinata</p> <p>Immunoterapia</p> | <p>Esame clinico</p> <p>Imaging TC con m.d.c periodico</p> <p>Broncoscopia diagnostica</p> <p>Spirometria e test DLCO</p> <p>PET-TC e valutazioni metastasi (opzionali)</p> |
| Tumore SCLC | <p>Valutazione clinica</p> <p>Valutazione clinica</p> <p>Esami di laboratorio</p> <p>CT del Torace-Addome e pelvi con M.d.C</p> <p>(FDG) PET (o PET/CT) TOTAL BODY</p> <p>Valutazione metastasi ***</p> | Chirurgia (utilizzo limitato) | <p>Trattamento chemio-radioterapico definitivo a dosi radicali</p> <p>Immunoterapia</p> <p>Trattamento palliativo</p> | Vedi esami diagnostici di riferimento |

Tabella 22 - percorsi paziente Oncologia



* ESAMI DI LABORATORIO DI PRIMO LIVELLO: Complete blood count, Electrolytes, Calcium, Alkaline phosphatase, Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, Creatinine, Albumin and lactate dehydrogenase.

** PROCEDURE BIOPTICHE (4)

Approccio broncoscopico

- 1) Broncoscopia flessibile convenzionale per campionamento tissutale (Washings, brushings, or endobronchial forceps biopsy)
- 2) Bronchoscopy with EBUS-TBNA
- 3) Broncoscopia transtoracica (percutanea) con needle aspiration/biopsy (TTNA/TTNB)
- 4) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) using a transesophageal approach
- 5) 5) Electromagnetic navigational bronchoscopy (EMN)

Approccio chirurgico

- 1) Video-assisted thoracic surgery — VATS
- 2) Toracotomie o altre tecniche di indagine a livello mediastinico

***Metodiche per valutazione delle metastasi

- 1) Toracentesi (eco-guidata) ed esame citologico del liquido pleurico
- 2) Biopsia Pleurica (guidata con metodiche di imaging o con accesso toracoscopico medico o chirurgico)
- 3) Esami specifici per metastasi a distanza (cervello, fegato, surreni, ossa, linfonodi, pericardio)
- 4) Esame citologico dell'espettorato (metodica per i non candidati alle precedenti)

6.1.7.3 Linee Guida Cardiologia

- 1) Jean-Philippe Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).
- 2) Michael Simons, Jeffrey A Breall. Overview of the acute management of non-ST elevation acute coronary syndromes.
- 3) Chadwick Miller, MS Christopher B Granger. Evaluation of emergency department patients with chest pain at low or intermediate risk for acute coronary syndrome
- 4) Michael Simons, Jeffrey A Breall. Overview of the acute management of non-ST elevation acute coronary syndromes



6.1.7.4 Percorsi Cardiologia

| Problema di salute | Inquadramento diagnostico | Trattamento interventistico o chirurgico | Trattamento medico-conservativo | Follow-up *** |
|---|---|--|--|---|
| Dolore toracico acuto con sospetta sindrome coronarica acuta (SCA) ↓ | Anamnesi e Valutazione clinica Elettrocardiogramma a 12 derivazioni Esami di Laboratorio Biomarcatori cardiaci* RX torace | | | |
| ACS-NSTE ↓ NSTEMI | Tutti i precedenti. (ripetizioni seriali) per stratificazione Rest and stress imaging tests**: radionuclide myocardial perfusion imaging (rMPI) ed ecocardiografia Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA) Coronarografia/angiografia coronarica Imaging intravascolare (IVUS e OCT) Rest imaging tests** radionuclide myocardial perfusion imaging (rMPI) ed ecocardiografia Risonanza magnetica cardiovascolare | Per casi selezionati: Rivascolarizzazione Angioplastica Coronarica Percutanea Transluminale (PTCA/PCI) Intervento di by-pass coronarico (Coronary artery bypass grafting-CABG) | -Terapia anti-ischemica e analgesica - Trattamento antitrombotico (Antiaggreganti e anticoagulanti) Trattamento di supporto Terapia fibrinolitica (Non prima scelta) | Tutti gli esami dell'inquadramento o diagnostico possono essere riproposti. |
| STEMI | Vedi precedenti. Ruolo del timing | Vedi precedenti: (Ruolo fondamentale dell'approccio | Vedi precedenti | Vedi precedenti |



| | | | | |
|--|--|-----------------------------|--|--|
| | | interventistico nel timing) | | |
|--|--|-----------------------------|--|--|

Tabella 23 - percorsi paziente Cardiologia

*hs-cTn (Altri marcatori aggiuntivi: troponin T/I and CK/CK-MB, myoglobin, myosin-binding protein C, copeptin, eGFR, glucosio, BNP, D-dimero). basic metabolic panel, complete blood count (1,2)

**Se i precedenti non sono dirimenti (2)

*** Stratificazione del rischio e follow-up funzionalità cardiaca.

6.1.8 Operazioni sui dati e procedura di calcolo

Una volta definite le Indicazioni pilota ed il campione di studi clinici da analizzare, sono state raccolte le flow-chart di studio, fornite dalle aziende sponsor. Sui dati pervenuti è stata quindi svolta la sequenza di operazioni descritta di seguito:

1. Normalizzazione della nomenclatura delle prestazioni del Percorso Paziente Standard e delle prestazioni degli studi clinici del campione, secondo la nomenclatura SSN utilizzata da AGENAS nel documento *“Prestazioni specialistiche ambulatoriali Confronto tra le tariffe nazionali ex DM 18.10.2012 e le tariffe regionali vigenti al 31.10.2014”*;
2. Identificazione delle prestazioni di ciascuno studio clinico del campione presenti anche nel Percorso Paziente Standard;
3. Calcolo variabile VPP: valorizzazione delle prestazioni del Percorso Paziente Standard di ciascuna area terapeutica pilota, al costo standard SSN contenuto nel documento sopra citato;
4. Calcolo variabile VPS: valorizzazione delle prestazioni di ciascuno studio clinico del campione, secondo lo stesso criterio;
5. Calcolo variabile VPS(C): valorizzazione delle prestazioni di ciascuno studio clinico del campione presenti anche nel Percorso Paziente, come al punto 2
6. Calcolo variabile VPS(S): valorizzazione delle restanti prestazioni di ciascuno studio clinico del campione, non presenti nel Percorso Paziente;
7. Calcolo dell'indicatore IVP e dei Coefficienti di Copertura Percorso e di Surplus Prestazioni, secondo la modalità indicata al par. 6.1.5 Indicatore Valore delle Prestazioni.

6.2 RISULTATI AGGREGATI VALORE DIAGNOSTICA E PRESTAZIONI

6.2.1 Campione di studi

Come riportato al par. 6.1.6 Aree Terapeutiche e Indicazioni Pilota, per l'analisi è stato selezionato un campione di 16 studi, e sono stati raccolti i dati relativi a 15 studi, forniti da 8 aziende del pool:

- 9 studi per l'area terapeutica Oncologia, indicazione NSCLC
- 4 studi per l'area terapeutica Oncologia, indicazione SCLC
- 2 studi per l'area terapeutica Cardiologia, indicazione Acute STEMI/NSTEMI



6.2.2 Risultati

Di seguito sono riportati i valori dell'indicatore IVP rilevati, per area terapeutica e per studio. Gli studi sono riportati in forma anonimizzata, mentre nella Parte Speciale del Report sono leggibili in chiaro i risultati degli studi delle singole aziende.

L'indicatore IVP totale per aree terapeutiche è riportato nella tabella:

| | | |
|------------------|---------|--------|
| TOTALI | IVP | 75,65% |
| Oncologia | IVP (C) | 18,21% |
| | IVP (S) | 57,44% |

| | | |
|--------------------|---------|---------|
| TOTALI | IVP | 132,41% |
| Cardiologia | IVP (C) | 87,01% |
| | IVP (S) | 45,41% |

Tabella 24 - Indicatore IVP totale per area terapeutica

Gli studi dell'area Oncologia contribuiscono mediamente per quasi un quinto al valore delle prestazioni diagnostiche del Percorso Paziente, mentre il contributo maggiore è rappresentato dal surplus prestazionale a vantaggio del paziente (il 57% circa).

L'area Cardiologia risulta caratterizzata da un indicatore IVP molto alto, con un valore ben oltre il 100%, che indica un contributo potenziale maggiore dell'intero Percorso Paziente. Questo valore è poi generato la gran parte (87%) dalla copertura del Percorso Paziente vero e proprio e per il 45% dal surplus prestazionale.

La tabella seguente illustra il valore dell'indicatore IVP per studio ed indicazione:



| | IVP | IVP (C) | IVP (S) |
|------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| Percorso NSCLC | | | |
| Trial 3 | 142,57% | 25,28% | 117,29% |
| Trial 8 | 118,26% | 32,11% | 86,15% |
| Trial 7 | 109,41% | 23,18% | 86,22% |
| Trial 6 | 75,98% | 23,56% | 52,41% |
| Trial 2 | 72,18% | 11,09% | 61,09% |
| Trial 9 | 39,19% | 22,71% | 16,48% |
| Trial 4 | 26,67% | 20,61% | 6,06% |
| Trial 5 | 22,84% | 20,61% | 2,23% |
| Trial 1 | 13,32% | 13,32% | 0,00% |
| <i>Tot. NSCLC</i> | <i>68,94%</i> | <i>21,39%</i> | <i>47,55%</i> |
| Percorso SCLC | | | |
| Trial 13 | 210,58% | 13,52% | 197,05% |
| Trial 11 | 85,89% | 15,96% | 69,92% |
| Trial 12 | 66,60% | 14,74% | 51,85% |
| Trial 10 | 0,00% | 0,00% | 0,00% |
| <i>Tot. SCLC</i> | <i>90,76%</i> | <i>11,06%</i> | <i>79,71%</i> |
| Percorso ACUTE STEMI/NSTEMI | | | |
| Trial 15 | 133,75% | 87,01% | 46,74% |
| Trial 14 | 131,07% | 87,01% | 44,07% |
| <i>Tot. Cardio</i> | <i>132,41%</i> | <i>87,01%</i> | <i>45,41%</i> |

Tabella 25 – Indicatore IVP per studio ed indicazione

In generale, si nota una significativa variabilità dei risultati nelle diverse indicazioni e nei diversi studi.

Nell'area Oncologia, nel complesso si nota una netta prevalenza della componente di surplus prestazionale rispetto a quella di copertura del Percorso Paziente. L'indicazione SCLC vede il contributo potenziale medio maggiore di quello dell'indicazione NSCLC, con il valore più alto di un singolo studio (fino al 210%), e con una componente di surplus prestazionale, pari a quasi al 80% del contributo totale, maggiore dell'indicazione NSCLC.

L'indicazione NSCLC, con un campione più grande, denota una maggiore copertura potenziale del Percorso Paziente (21,39%) rispetto all'indicazione SCLC, con un apporto di surplus prestazionale al paziente relativamente minore dell'indicazione SCLC.

Le indicazioni dell'area cardiologica, invece, sono caratterizzate da un contributo potenziale complessivo molto alto (maggiore del 100%), cui contribuisce principalmente la componente di copertura del Percorso Paziente. Questo risultato potrebbe essere influenzato dalla ridotta dimensione del campione, di soli due studi, della stessa azienda.

In sintesi, da questa analisi preliminare emerge l'indicazione che i trial clinici del campione apportano benefici potenziali sia al SSN, sia ai centri sperimentali, sia ai pazienti arruolati grazie alle prestazioni diagnostiche fornite o finanziate dagli sponsor. Tali benefici potenziali riguardano sia la copertura del



Percorso Paziente sia, in misura ancora maggiore i benefici aggiuntivi per i pazienti grazie ad un surplus di prestazioni fornite.

Tali risultati appaiono meritevoli di un approfondimento della loro misurazione e dell'estensione a più aree terapeutiche.



7 CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

La ricerca Averted Costs 2021 conferma sperimentalmente la tesi ormai affermata che gli investimenti in ricerca clinica presentano complessivamente un effetto moltiplicatore (c.d. effetto leva) dell'utilità per il Servizio Sanitario Nazionale: per ogni euro investito dagli sponsor, si genera un risparmio anche maggiore, grazie ai farmaci forniti gratuitamente ai pazienti arruolati nei trial clinici, che altrimenti dovrebbero ricevere un'analoga terapia a carico del SSN.

I risultati, con un effetto leva rilevato di 2,95 consolidano i risultati della ricerca 2020 (che aveva rilevato un effetto leva di 2,77), la quale aveva già amplificato i risultati di precedenti lavori sul tema (effetto leva 2,2) grazie al Data Base realizzato, il più ampio in Italia su questo tema.

La ricerca 2021 ha introdotto diversi miglioramenti e novità rispetto alla precedente, emersi dal riesame critico della ricerca 2020 da parte del gruppo di lavoro:

- Il calcolo più accurato ed il Data Base ben più ampio hanno generato valori assoluti di rilievo: 318 milioni di euro di Investimenti Diretti e 623 milioni di euro di Investimenti Indiretti (Averted Costs) nel periodo 2017-2020 sono grandezze di rilievo macroeconomico nel sistema italiano, avvicinandosi ad 1 miliardo di euro di beneficio totale e confermando l'assoluta importanza economica del settore;
- Sono stati analizzati gli studi monobraccio e con placebo, sia pure con un approccio conservativo, aumentando il campione di indagine per un risultato più accurato, che porta l'effetto leva totale a 3,44;
- È stato misurato per la prima volta il beneficio per il SSN delle prestazioni diagnostiche, sia in termini di contributo economico potenziale che di maggiore beneficio per i pazienti arruolati negli studi clinici rispetto ai pazienti che seguono un percorso diagnostico-terapeutico standard. Tale analisi, sia pur preliminare, indica che i trial clinici apportano benefici potenziali sia economici che non, in termini di copertura del Percorso paziente standard che in termini di maggiori prestazioni fornite ai pazienti;
- È stato valutato l'impatto della pandemia COVID-19 con il confronto degli arruolamenti del 2020 e quelli degli anni precedenti, che mostra una complessiva resilienza della ricerca clinica, sia pur con una variabilità significativa tra le diverse aree terapeutiche.

Questi risultati aprono a diverse possibilità di approfondimento e miglioramento della ricerca, attuabili nelle prossime edizioni:

- Miglioramento della rilevazione del contributo della ricerca indipendente co-finanziata, anche in termini di costi evitati, aumentando il numero di studi censiti;
- Estensione della parte relativa alle prestazioni diagnostiche ad altre aree terapeutiche, analizzando un maggiore numero di studi ed aumentando l'accuratezza dell'analisi;
- Proiezione a livello di settore dei valori rilevati sul campione qui esaminato, includendo tutti gli investimenti effettuati dalle aziende farmaceutiche, per contribuire alla misurazione del valore complessivo delle sperimentazioni cliniche per il sistema economico nazionale;
- Estensione geografica, con l'analisi ed il confronto di dati omogenei per altri Paesi europei ed extra-europei;
- Metodologia di rappresentazione contabile dei costi evitati, con l'obiettivo di renderli manifesti nella contabilità e nei bilanci delle aziende sanitarie e farmaceutiche



Oltre al dettaglio analitico e al miglioramento tecnico dell'analisi, va ormai sottolineato anche il valore di utilizzo dei dati analizzati, ottenuti grazie alla collaborazione delle aziende partecipanti al Lab MSC e al supporto di Farmindustria.

La ricerca 2020 sugli Averted Costs, infatti, ha avuto due funzioni principali: da una parte quella di efficace strumento di comunicazione istituzionale delle aziende partecipanti, dall'altra quella di strumento divulgativo che, attraverso il passaggio anche sulla stampa mainstream e le numerose citazioni pubbliche, ha contribuito a creare la necessaria consapevolezza della rilevanza degli Averted Costs nel settore, nelle istituzioni ed anche nel pubblico non addetto ai lavori.

La ricerca 2021, tuttavia, grazie all'affinamento della metodologia, ha raggiunto una maturità ed affidabilità dei risultati tali da porsi come uno strumento maturo di analisi, con la potenzialità di contribuire efficacemente al dibattito tra gli interlocutori specializzati, dandosi l'obiettivo più ambizioso di contribuire all'indirizzo e del settore ed alla cooperazione tra tutti gli attori interessati, integrata con altri strumenti.

Ad esempio, una modalità efficace potrebbe essere l'utilizzo di forum multidisciplinari di discussione ed indirizzo tra istituzioni, aziende farmaceutiche ed associazioni scientifiche, di categoria e non ultimo di pazienti.

Potrebbero essere impiegati una serie di strumenti analitici, tra cui la presente ricerca sugli Averted Costs ed altre ricerche promosse sia da ALTEMS, come l'Indicatore sullo Stato del Settore, in corso di sviluppo, sia da altri soggetti accademici e scientifici, con una visione ampia e specialistica del settore.

L'obiettivo finale resta supportare lo sforzo corale per garantire l'attrattività dell'Italia per le sperimentazioni cliniche, mettendo il sistema italiano in grado di competere ad armi pari con il resto del mondo e consentendo di agganciare i trend espansivi globali citati nell'introduzione a questo Report Annuale 2021.

Se da una parte è necessario espandere la ricerca Averted Costs, migliorando la metodologia ed ampliando il database degli studi analizzati, dall'altra sarà necessario integrarla con ulteriori strumenti analitici, e sarà inoltre doveroso utilizzarla ai livelli più alti per consentire all'Italia di cogliere tutti i benefici indotti dalle sperimentazioni cliniche.



8 INDICE TABELLE E FIGURE

| | |
|---|----|
| Tabella 1 - Data Base: tabella Studio | 13 |
| Tabella 2 - Data Base: tabella Farmaco | 14 |
| Tabella 3 - Data Base: tabella Regioni | 14 |
| Tabella 4 - Operazioni sui Dati e procedura di calcolo | 18 |
| Tabella 5 - Data Overview: dati pervenuti e campione di analisi | 19 |
| Tabella 6 - Studi per Area Terapeutica | 21 |
| Tabella 7 - Pazienti per Area Terapeutica..... | 21 |
| Tabella 8 - Arruolamento medio annuale 2017-2019 e 2020 | 22 |
| Tabella 9 - Arruolamento medio annuale 2017-2019 e 2020 senza area terapeutica Malattie Virali..... | 23 |
| Tabella 10 - Finanziamenti Diretti, Indiretti ed Effetto Leva totali..... | 24 |
| Tabella 11 – Investimenti Diretti, Indiretti ed Effetto Leva per area terapeutica | 25 |
| Tabella 12 - Ranking delle aree terapeutiche per Effetto Leva | 25 |
| Tabella 13 - Contributo al valore complessivo per area terapeutica | 26 |
| Tabella 14 - Costo Studio medio per area terapeutica..... | 27 |
| Tabella 15 - Averted Costs medio per area terapeutica..... | 27 |
| Tabella 16 - Costo Paziente medio per area terapeutica | 28 |
| Tabella 17 - Averted Costs ed Effetto Leva da studi monobraccio o con placebo | 29 |
| Tabella 18 -risultati complessivi, inclusi studi monobraccio e con placebo..... | 30 |
| Tabella 19 - Costo Studio e Averted Costs in studi No Profit | 31 |
| Tabella 20 - Distribuzione dei benefici per le prestazioni diagnostiche..... | 33 |
| Tabella 21: Aree Terapeutiche ed Indicazioni pilota | 35 |
| Tabella 22 - percorsi paziente Oncologia | 37 |
| Tabella 23 - percorsi paziente Cardiologia | 40 |
| Tabella 24 - Indicatore IVP totale per area terapeutica | 41 |
| Tabella 25 – Indicatore IVP per studio ed indicazione | 42 |