

# Evoluzione dei trattamenti per l'angioedema ereditario in Italia: utilizzo del lanadelumab nella pratica clinica

Marta Nugnes<sup>1</sup>, Melania Dovizio, Melania Leogrande<sup>2</sup>, Luca Degli Esposti

CliCon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

## Evolution of Treatments for Hereditary Angioedema in Italy: Use of Lanadelumab in Clinical Practice

**Introduction:** Hereditary angioedema (HEA) is a rare genetic disorder characterised by recurrent episodes of edema affecting various body districts. HEA therapy includes treatment of acute attacks and short- or long-term prophylaxis.

**Objective:** To describe the main demographic and clinical characteristics of patients with HEA in real Italian clinical practice, as well as the use of pharmacological treatments, the use of healthcare resources and costs with particular reference to lanadelumab.

**Methods:** From administrative databases of healthcare institutions for about 9 million patients, between January 2010 and September 2020, all-age HEA patients were identified through hospitalisation, exemption code or specific drugs. Demographic and clinical characteristics, medications prescribed for acute attacks and prophylaxis were described at inclusion. For patients treated with lanadelumab, the switching of dosing regimen from 2 to 4 weeks was examined. Healthcare resource utilisation and costs were assessed at one-year follow-up.

**Results:** 258 patients with HEA were identified (~0.003% of the sample). Of them, 41.1% were male, and the mean age was 44.6 years; 80% of patients were treated for acute attacks, and 20% were on prophylaxis. In lanadelumab-treated, 85% started treatment with a 2-week regimen, and of them 75.8% switched to a 4-week regimen. For these patients, the estimated annual cost—calculated using the weighted average of patients who switched treatments—was €114,362.

**Conclusions:** The data from this analysis on therapeutic management of HEA patients in the Italian clinical practice showed that, despite the limited number of patients treated with lanadelumab, many received one administration every 4 weeks, suggesting a good disease control.

**Keywords:** Acute attacks, Healthcare costs, Hereditary angioedema, Lanadelumab, Prophylaxis

## Introduzione

L'angioedema ereditario (AEE) è una malattia genetica rara dovuta al deficit (AEE di tipo I) o al malfunzionamento (AEE di tipo II) del C1-esterasi-inibitore (C1-INH) (1). Questo porta a una maggiore produzione di bradichinina in condizioni basali, che aumenta ulteriormente durante un attacco di angioedema, manifestandosi con episodi ricorrenti di gonfiore cutaneo, dolore addominale e talvolta ostruzione delle vie aeree superiori, rappresentando un pericolo per la vita a causa del coinvolgimento delle aree sottocutanee e delle sottomuose (2,3).

Si stima che l'incidenza dell'AEE a livello globale sia compresa tra una persona su 10.000 e una su 50.000, ma è

probabile che vi siano numerosi casi non diagnosticati (4). Secondo i dati Orphanet, raccolti nel 2013, la prevalenza minima stimata di AEE era di 1 caso ogni 64.935 abitanti, basata su 920 pazienti identificati su una popolazione totale di 59.394.000 persone (4). Spesso, la malattia non viene riconosciuta per lungo tempo poiché i suoi sintomi possono essere confusi con quelli di condizioni più comuni come allergie o disturbi gastrointestinali. Le manifestazioni dell'AEE, che possono verificarsi frequentemente, solitamente durano dai 2 ai 5 giorni prima di scomparire (2).

La gestione della patologia comprende due approcci: il trattamento acuto degli attacchi e la prevenzione con terapie profilattiche a breve o a lungo termine (5). I trattamenti per gli attacchi acuti includono concentrati di C1-INH, derivati dal plasma o ricombinanti e antagonisti del recettore B2 della bradichinina (icatibant) (6). Gli androgeni attenuati e gli antifibrinolitici sono stati utilizzati per molti anni come trattamento di prima linea in profilassi, ma il loro impiego è sempre più limitato, soprattutto a causa della disponibilità di terapie più recenti con minori effetti avversi e una migliore efficacia (7).

Tra le terapie di profilassi a lungo termine, è stato introdotto un farmaco sottocutaneo, il lanadelumab, che blocca

**Received:** January 17, 2025

**Accepted:** May 15, 2025

**Published online:** June 13, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Luca Degli Esposti

email: [luca.degliestposti@clicon.it](mailto:luca.degliestposti@clicon.it)



l'attività della callicreina plasmatica, riducendo così la quantità di bradichinina nel sangue e prevenendo i sintomi dell'AEE (8).

A oggi, sono pochi i dati sull'attuale utilizzo delle terapie per l'AEE nella pratica clinica italiana e gli studi disponibili sono stati pubblicati prima dell'approvazione del lanadelumab (9).

L'obiettivo dello studio è stato quello di condurre un'analisi epidemiologica della popolazione con AEE di tutte le età in Italia, finalizzata a descrivere le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, l'utilizzo dei trattamenti farmacologici, le pratiche terapeutiche più recenti, i percorsi di cura, le modalità di impiego dei farmaci, nonché l'utilizzo delle risorse sanitarie e i costi sostenuti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in un contesto di reale pratica clinica.

## Metodi

### Fonte dei dati

È stata condotta un'analisi osservazionale retrospettiva utilizzando i dati estratti dai flussi amministrativi di un campione di ASL distribuite sul territorio nazionale (4 nel Nord Italia, 8 nel Centro-Sud) con un bacino di assistiti di oltre 9 milioni di persone, corrispondente a circa il 15% della popolazione italiana, con dati disponibili dal 1° gennaio 2009 al 30 settembre 2023. L'analisi si è basata sui seguenti database amministrativi: Archivio Anagrafe Assistiti, per le caratteristiche demografiche (sesso, età) e l'eventuale data di decesso; Anagrafe Esenzioni, che contiene i codici di esenzione per ciascuna specifica patologia; Assistenza Farmaceutico-Territoriale (AFT) e Farmaci a Erogazione Diretta (FED), da cui sono stati ottenuti i dati (tra cui i codici di autorizzazione all'immissione in commercio, AIC, e l'Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) dei trattamenti farmacologici erogati in regime di rimborsabilità da parte del SSN; Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) contenenti le informazioni standardizzate che descrivono i ricoveri effettuati dai pazienti oggetto dello studio, tra cui le diagnosi codificate mediante il sistema ICD-9-CM (International Classification of Diseases, 9<sup>th</sup> Revision Clinical Modification); Specialistica Pubblica Ambulatoriale, in cui sono riportati i dati riguardanti le visite specialistiche, i test laboratoristici e gli esami strumentali a cui il soggetto in studio è stato sottoposto e che sono stati erogati in regime di convenzione con il SSN.

La base dati utilizzata è costituita esclusivamente da dati anonimizzati. È stata ottenuta l'approvazione dei Comitati Etici di tutti gli Enti coinvolti, come riportato di seguito: autorizzazione BAT (Barletta Andria Trani) Comitato Etico interprovinciale Area I (protocollo n. 68/20, data di approvazione 3/12/2020); autorizzazione Berica Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza (protocollo n. 1627, data di approvazione 28/10/2020); autorizzazione del Comitato Etico interprovinciale Area I di Bergamo (codice protocollo PROGETTO STREAM, data di approvazione 16/12/2022); autorizzazione Brindisi Comitato Indipendente di Etica Medica (protocollo n. 48148, data di approvazione 28/05/2021); autorizzazione Foggia Comitato Etico interprovinciale Area I (protocollo n. 63/20, data di approvazione 3/12/2020); autorizzazione Napoli 3 Comitato Etico Inter-aziendale Campania Sud (protocollo n. 51, data di

approvazione 02/09/2020); autorizzazione Palermo Comitato Etico Palermo 1 (protocollo n. 02/2021, data di approvazione 24/02/2021); autorizzazione Pedemontana Comitato Etico per le Sperimentazioni Cliniche (CESC) della Provincia di Vicenza (protocollo n. 0036999, data di approvazione 28/04/2021); autorizzazione CE Roma 5 Comitato Etico "Lazio 1" (protocollo n. 1166/CE Lazio 1, data di approvazione 12/10/2020); autorizzazione Roma 6 Comitato Etico "Lazio 2" (protocollo n. 0216084/2020, data di approvazione 16/12/2020); autorizzazione Serenissima Comitato Etico per la Sperimentazione Clinica della provincia di Venezia e IRCCS S. Camillo (28/07/2020); autorizzazione del Comitato Etico Inter-aziendale Campania Sud di Salerno (protocollo n. 64, data di approvazione 03/11/2020).

### Popolazione in studio

Sono stati selezionati tutti i pazienti con diagnosi di AEE tra gennaio 2010 e settembre 2022. L'intervallo temporale è stato definito per garantire l'omogeneità dei dati disponibili nei database delle ASL partecipanti. La scelta di non includere pazienti successivi a settembre 2022 è stata motivata dall'esigenza di assicurare almeno un anno completo di follow-up per ciascun soggetto incluso nello studio. Per l'identificazione dell'AEE, sono stati utilizzati uno o più dei seguenti criteri (proxy di diagnosi), come precedentemente descritto da Giacomini et al. (9): (i) almeno un codice di esenzione attivo per AEE (codice RC0190); e/o (ii) almeno una prescrizione di farmaci indicati per il trattamento dell'AEE (ATC B06AC01: C1-INH da plasma umano o ricombinante; e/o ATC B06AC02: icatibant; e/o ATC B06AC05: lanadelumab); e/o (iii) almeno una prescrizione di danazolo (ATC G03XA01) o acido tranexamico formulazione orale (ATC B02AA02; AIC 021458017, 022019018, 022019020, 044063067), insieme ad almeno un ricovero con diagnosi di dimissione con codici ICD-9-CM 277.6 e 279.8. La data della prima prescrizione di uno dei farmaci elencati o del primo codice di esenzione attivo per AEE nel periodo di inclusione è stata considerata come data-indice. Come periodo di caratterizzazione è stato considerato un intervallo di almeno 12 mesi prima della data-indice. Dal momento che il periodo di inclusione non coincide con l'inizio della disponibilità dei dati (1° gennaio 2009), la durata della caratterizzazione retrospettiva può variare tra i 12 mesi minimi richiesti e durate superiori, a seconda della data di inclusione (data-indice) del singolo paziente. Il follow-up comprendeva tutto il periodo disponibile dopo la data-indice, garantendo almeno un anno di dati per ciascun paziente. Per l'analisi del percorso terapeutico dei pazienti è stato considerato l'intero follow-up disponibile, al fine di valutare in modo accurato le variazioni nei regimi di dosaggio nei soggetti sottoposti a profilassi a lungo termine con lanadelumab. Per l'analisi dei costi e dei consumi, invece, la valutazione è stata limitata al primo anno di follow-up per tutti i pazienti, al fine di garantire l'omogeneità dei risultati. Inoltre, tra i pazienti con AEE inclusi nello studio, sono stati identificati coloro che avevano ricevuto almeno una prescrizione di lanadelumab durante tutto il periodo di disponibilità dei dati. Tali pazienti sono stati inclusi in una sotto-coorte di analisi, per la quale è stata considerata come data-indice la prima prescrizione di lanadelumab.



### Caratteristiche demografiche e cliniche al baseline

Alla data-indice sono state analizzate le variabili demografiche (età e sesso) in tutti i pazienti con AEE e nel gruppo dei pazienti trattati con lanadelumab. Durante il periodo di caratterizzazione, è stato calcolato il Charlson Comorbidity Index (CCI) (10), che assegna un punteggio per specifiche comorbidità, ricercate nell'anno prima della data-indice attraverso farmaci e ricoveri. Nello specifico, il CCI quantifica il carico di comorbidità con pesi assegnati a condizioni di varia gravità: 1 punto per patologie cardiovascolari, respiratorie e neurologiche; 2 punti per diabete con danno d'organo, emiplegia, IRC, tumori non metastatici, leucemie e linfomi; 3 punti per epatopatia grave; 6 punti per metastasi e HIV/AIDS. La somma stratifica il rischio di mortalità. Inoltre, nel periodo di caratterizzazione sono stati raccolti i dati relativi alle condizioni e ai trattamenti farmacologici più comunemente descritti per i pazienti affetti da AEE: (a) ipertensione, identificata mediante almeno una prescrizione di farmaci antipertensivi (ATC C02, C03; C07; C08; C09) oppure almeno un ricovero con diagnosi di dimissione per ipertensione con codice ICD-9-CM 401 oppure un codice di esenzione A31; (b) ipercolesterolemia, identificata mediante almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti (ATC C10) oppure almeno un ricovero con diagnosi di dimissione per ipertensione con codice ICD-9-CM 272.0; (c) disturbi gastrointestinali (almeno 1 prescrizione di farmaci per disturbi gastrointestinali con codici ATC A02-04, A06, A07, A09); (d) depressione (almeno 1 prescrizione di farmaci antidepressivi con codice ATC N06A). I 10 farmaci più frequentemente prescritti per condizioni cliniche diverse dall'AEE sono stati riportati al secondo livello dei codici ATC.

### Analisi del percorso terapeutico

Alla data-indice e durante il periodo di follow-up, sono state valutate le prescrizioni delle seguenti terapie in tutti i pazienti con AEE inclusi: i) C1-INH per via sia endovenosa (EV-C1-INH) sia sottocutanea (SC-C1-INH); ii) icatibant; iii) lanadelumab; iv) acido tranexamico per via orale; v) danazolo per via orale. In base alle loro indicazioni, le terapie sono state raggruppate tra farmaci per il trattamento acuto (EV-C1-INH, icatibant) e farmaci per la profilassi (SC-C1-INH, EV-C1-INH, lanadelumab, danazolo e acido tranexamico). Dal momento che gli EV-C1-INH possono essere utilizzati sia come trattamento acuto che per la profilassi, il farmaco è stato considerato come trattamento di profilassi, quando ne sia stato rilevato un uso continuativo (almeno 10 prescrizioni).

Inoltre, per i pazienti in trattamento con lanadelumab, è stato valutato il passaggio da un regime di dosaggio di 2 settimane a uno di 4 settimane. Dall'inizio della terapia, i pazienti sono stati monitorati per l'intero periodo di follow-up disponibile. Per determinare il regime di dosaggio, è stata utilizzata una proxy che classificava come regime di 2 settimane gli intervalli tra le dosi inferiori a 21 giorni e come regime di 4 settimane gli intervalli tra le dosi compresi tra i 21 e i 35 giorni.

### Analisi dei consumi sanitari e dei costi diretti sostenuti dal SSN

L'utilizzo delle risorse sanitarie per paziente è stato valutato a un anno di follow-up sulla base del numero di

trattamenti farmacologici totali, ricoveri ospedalieri, servizi ambulatoriali/test diagnostici e visite specialistiche per paziente. Per i costi è stata condotta un'analisi focalizzata sui pazienti trattati con lanadelumab. I database amministrativi sono stati utilizzati per l'estrazione del costo medio associato a una singola iniezione di lanadelumab. A partire da questo dato, è stato stimato il costo annuale della terapia tenendo conto della distribuzione della popolazione che effettua lo switch tra i diversi regimi di dosaggio.

### Analisi statistica

È stata condotta un'analisi statistica descrittiva. Le variabili continue sono presentate come media  $\pm$  deviazione standard (DS), mentre quelle categoriche come numeri e percentuali. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

## Risultati

### Caratteristiche cliniche e demografiche

Da un campione di 9.491.577 assistiti di ASL distribuite sul territorio italiano, sono stati identificati 258 pazienti con AEE, pari a circa lo 0,003% della popolazione in studio. Di questi, 220 (85%) sono stati inclusi per la presenza di un trattamento specifico per l'AEE, mentre i rimanenti 38 pazienti sono stati inclusi per la presenza del codice di esenzione attivo. Le caratteristiche demografiche e cliniche alla data-indice dei 258 pazienti con AEE sono riportate nella Tabella 1. Il 41,1% era di sesso maschile e l'età media ( $\pm$ DS) al momento dell'inclusione era di 44,6 ( $\pm$ 21,5) anni, con il 9,7% (N = 25) dei pazienti di età compresa tra 0 e 11 anni, il 5,0% (N = 13) tra i 12 e i 17 anni e l'85,3% (N = 220) di età adulta. Tra i 258 pazienti con AEE, è stata ricercata la presenza di almeno una prescrizione di lanadelumab durante l'intero periodo di studio. Per i pazienti trattati con questo farmaco, la data-indice è stata considerata come la data della prima prescrizione. La Tabella 2 riporta le caratteristiche basali dei pazienti con AEE trattati con lanadelumab (N = 39). Tra questi, il 30,8% era rappresentato da maschi, l'età media ( $\pm$ DS) al momento dell'inclusione era di 45,1 ( $\pm$ 18,6) anni e la durata media ( $\pm$ DS) del follow-up era di 1,2 ( $\pm$ 0,7) anni.

TABELLA 1 - Caratteristiche demografiche dei pazienti affetti da AEE

	Pazienti con AEE (N = 258)
<b>Sesso maschile, N (%)</b>	106 (41,1%)
<b>Età alla data-indice, anni, media <math>\pm</math> DS</b>	44,6 $\pm$ 21,5
<b>Gruppi di età</b>	
0-11 anni, N (%)	25 (9,7%)
12-17 anni, N (%)	13 (5,0%)
$\geq$ 18 anni, N (%)	220 (85,3%)
<b>Pazienti con AEE farmacologicamente trattati, N (%)</b>	220 (85%)

Abbreviazioni: AEE: angioedema ereditario; DS: deviazione standard.

**TABELLA 2** - Caratteristiche demografiche dei pazienti affetti da AEE trattati con lanadelumab

	Pazienti trattati con lanadelumab (N = 39)
Sesso maschile, N (%)	12 (30,8%)
Età alla data-indice, anni, media $\pm$ DS	45,1 $\pm$ 18,6
Durata del periodo di follow-up, anni, media $\pm$ DS	1,2 $\pm$ 0,7

Abbreviazioni: AEE: angioedema ereditario; DS: deviazione standard.

Per la popolazione complessiva e stratificata per gruppi di età, lo stato clinico dei pazienti con AEE al momento dell'inclusione è stato analizzato ricercando le comorbidità più frequenti durante il periodo di caratterizzazione. Il profilo di

comorbidità dei pazienti è stato descritto in base alla frequenza dei pazienti con CCI pari a 0, 1 e  $\geq$  2. Complessivamente, il 55,8% dei pazienti rientrava nella categoria con CCI pari a 0, di cui circa il 53,6% degli adulti, il 61,5% degli adolescenti (11-17 anni) e il 72,0% dei pazienti pediatrici (0-11 anni). Tra le condizioni comunemente associate all'AEE, i disturbi gastro-intestinali hanno interessato il 32,6% dei pazienti, seguiti da ipertensione (28,7%), ipercolesterolemia (13,6%) e depressione (10,1%) (Tab. 3).

#### Analisi degli schemi terapeutici

Gli schemi di trattamento alla data-indice in tutti i pazienti trattati farmacologicamente per l'AEE (N = 220) e in quelli stratificati per età sono descritti nella Tabella 4. Alla data-indice, l'80% dei pazienti era in trattamento per attacchi acuti (58% con C1-INH; 42% con icatibant), mentre il restante 20% dei pazienti era in profilassi (72,7% con C1-INH; 20,5% con danazolo).

**TABELLA 3** - Caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da AEE, stratificate per fasce d'età

	Popolazione totale con AEE (N = 258)	Pazienti con AEE, 0-11 anni (N = 25)	Pazienti con AEE, 12-17 anni (N = 13)	Pazienti con AEE, $\geq$ 18 anni (N = 220)
<b>Charlson index, media <math>\pm</math> DS</b>	0,7 $\pm$ 1,1	0,3 $\pm$ 0,6	0,6 $\pm$ 1,1	0,7 $\pm$ 1,1
Charlson index = 0, N (%)	144 (55,8%)	18 (72,0%)	8 (61,5%)	118 (53,6%)
Charlson index = 1, N (%)	77 (29,8%)	6 (24,0%)	4 (30,8%)	67 (30,5%)
Charlson index $\geq$ 2, N (%)	37 (14,3%)	< 4	< 4	35 (15,9%)
<b>Comorbidità</b>				
Iperensione, N (%)	74 (28,7%)	NR	NR	72 (32,7%)
Ipercolesterolemia, N (%)	35 (13,6%)	-	-	35 (15,9%)
Disordini gastrointestinali, N (%)	84 (32,6%)	-	NR	83 (37,7%)
Depressione, N (%)	26 (10,1%)	-	NR	24 (10,9%)

Abbreviazioni: AEE: angioedema ereditario; DS: deviazione standard; NR: non riportato per data privacy (< 3 pazienti).

**TABELLA 4** - Schemi di trattamento alla data-indice in tutti i pazienti con AEE e in quelli stratificati per età

	Popolazione totale con AEE (N = 220)	Pazienti con AEE, 0-11 anni (N = 21)	Pazienti con AEE, 12-17 anni (N = 13)	Pazienti con AEE, $\geq$ 18 anni (N = 186)
<b>Trattamenti per gli attacchi acuti, N (%)</b>	<b>176 (80,0%)</b>	15 (71,4%)	7 (53,8%)	154 (82,8%)
C1-INH, N (%)	102 (58,0%)	13 (86,7%)	6 (85,7%)	83 (53,9%)
Icatibant, N (%)	74 (42,0%)	NR	NR	71 (46,1%)
<b>Trattamenti per la profilassi, N (%)</b>	<b>44 (20,0%)</b>	6 (28,6%)	6 (46,2%)	32 (17,2%)
Acido tranexamico (orale), N (%)	NR	-	-	NR
Danazolo, N (%)	9 (20,5%)	-	-	9 (28,1%)
C1-INH, N (%)	32 (72,7%)	6 (100,0%)	6 (100,0%)	20 (62,5%)

Abbreviazioni: AEE: angioedema ereditario; C1-INH: inibitori dell'esterasi C1; NR: non riportato per data privacy (< 3 pazienti).



Nei pazienti trattati in profilassi a lungo termine con lanadelumab (N = 39), l'analisi sui regimi di dosaggio ha mostrato che l'85% dei pazienti (33 su 39) ha iniziato il trattamento con uno schema di trattamento ogni 2 settimane. Tra questi 33 pazienti, il 75,8% (25 su 33) è passato successivamente a un regime di dosaggio di 4 settimane. In media ( $\pm$ DS), questa transizione è avvenuta dopo circa 4,1 ( $\pm$ 2,7) mesi dall'inizio del trattamento con lanadelumab.

### Consumi di risorse sanitarie e costi diretti per il SSN

L'analisi del consumo di risorse sanitarie è stata condotta durante i 12 mesi dopo la data-indice sui pazienti trattati per gli attacchi acuti (N = 171), sul totale dei pazienti in profilassi (N = 44) e sui pazienti in profilassi trattati con lanadelumab (N = 21) (Tab. 5). Nella popolazione trattata per attacchi acuti, il numero medio ( $\pm$ DS) di prescrizioni di farmaci per paziente è stato di 11,5 ( $\pm$ 10,4). I pazienti in profilassi hanno mostrato un numero medio ( $\pm$ DS) più elevato di prescrizioni, pari a 16,2 ( $\pm$ 12,0). La popolazione trattata con lanadelumab (N = 21) ha avuto il numero medio ( $\pm$ DS) più alto di prescrizioni, con 20,2 ( $\pm$ 11,1). Per quanto riguarda i ricoveri, sia i pazienti trattati per attacchi acuti che quelli in profilassi hanno registrato una media di 0,2 ricoveri per paziente (DS = 0,5 e DS = 0,4, rispettivamente). Nella popolazione trattata con lanadelumab non sono stati riscontrati ricoveri durante l'anno successivo alla data-indice. In termini di servizi specialistici ambulatoriali, i pazienti trattati per attacchi acuti hanno avuto una media ( $\pm$ DS) di 3,7 ( $\pm$ 5,8) visite per paziente, mentre quelli in profilassi hanno registrato una media ( $\pm$ DS) di 4,8 ( $\pm$ 9,5) visite. La popolazione trattata con lanadelumab ha mostrato, invece, un numero medio ( $\pm$ DS) di 7,1 ( $\pm$ 12,6) visite per paziente.

Limitatamente ai pazienti trattati con lanadelumab, è stato estratto dal database amministrativo il costo medio di una singola iniezione del farmaco. Sulla base di tali dati, è stato stimato che il costo annuale della terapia, considerando la distribuzione della popolazione che effettua lo switch tra i diversi regimi di dosaggio, ammonta a circa € 114.362.

**TABELLA 5** - Consumo medio annuo di risorse sanitarie durante il primo anno di follow-up nei pazienti con AEE trattati

	Popolazione con AEE trattata per attacchi acuti (N = 171)	Popolazione con AEE trattata in profilassi (N = 44)	Popolazione con AEE in profilassi con lanadelumab (N = 21)
N. prescrizioni di farmaci, media $\pm$ DS	11,5 $\pm$ 10,4	16,2 $\pm$ 12,0	20,2 $\pm$ 11,1
N. ricoveri per tutte le cause, media $\pm$ DS	0,2 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,4	–
N. servizi specialistici ambulatoriali, media $\pm$ DS	3,7 $\pm$ 5,8	4,8 $\pm$ 9,5	7,1 $\pm$ 12,6

Abbreviazioni: AEE: angioedema ereditario; DS: deviazione standard.

## Discussione

La presente analisi ha considerato una popolazione di pazienti affetti da AEE di tutte le età, descrivendo i percorsi terapeutici durante la profilassi e gli attacchi acuti e concentrandosi sull'utilizzo dei farmaci recentemente immessi in commercio, in particolare il lanadelumab utilizzato nella profilassi a lungo termine.

La popolazione dello studio era composta soprattutto da adulti, con una percentuale minore di pazienti pediatrici e adolescenti. Non è stato possibile valutare la rappresentatività delle diverse sottocategorie di AEE (tipo I, II e III) poiché la metodologia di identificazione dei pazienti è basata su codici di esenzione e trattamenti specifici, che non permettono di discriminare tra le varie forme della malattia (1). Le caratteristiche demografiche sono coerenti con recenti analisi retrospettive condotte sulla popolazione italiana, secondo le quali il 43-47% dei pazienti con AEE è di sesso maschile, con un'età media di 44-45 anni (4,9). Tra i pazienti che hanno iniziato il trattamento con lanadelumab in profilassi, si è invece osservata una minore prevalenza di individui di sesso maschile (30,8%), con un'età media al momento dell'inclusione in linea con quella della popolazione generale con AEE (45,1 anni) e con i dati della letteratura (11).

Analizzando le caratteristiche cliniche dei pazienti con AEE, non sorprende che il profilo di comorbilità sia meno grave nei pazienti più giovani, come documentato dalla maggiore proporzione di soggetti di età inferiore ai 18 anni nella categoria con CCI pari a 0.

Tra le condizioni concomitanti, i disturbi gastrointestinali sono risultati i più frequenti, essendo stati osservati in circa un terzo della coorte di pazienti con AEE, in linea con i dati presenti in letteratura. Uno studio italiano basato su dati amministrativi ha riportato una prevalenza del 36,5% di disturbi gastrointestinali nei pazienti con AEE, sottolineando come questi sintomi siano spesso correlati agli attacchi addominali legati all'edema del tratto gastrointestinale (9).

Anche l'ipertensione e l'ipercolesterolemia erano presenti in una quota significativa di pazienti con AEE, rispettivamente pari al 28,7% e al 13,6% dei casi. È possibile che questa associazione sia dovuta all'effetto degli androgeni attenuati, come il danazolo, il cui coinvolgimento nello sviluppo di queste comorbilità è stato dimostrato da studi recenti (12).

Infine, la depressione, presente nel 10,1% dei nostri pazienti, rappresenta una comorbilità di particolare rilevanza, considerando l'impatto psicosociale dell'AEE. Diversi studi hanno dimostrato una prevalenza elevata di disturbi dell'umore in questi pazienti, spesso legati alla natura imprevedibile e invalidante della malattia (13).

Nel complesso, la frequenza di comorbilità osservate rafforza l'idea che la gestione dell'AEE debba essere multidisciplinare, includendo non solo il controllo degli attacchi acuti e la profilassi, ma anche il monitoraggio e il trattamento delle condizioni associate, al fine di migliorare la qualità della vita e di ridurre il carico complessivo della malattia.

L'analisi degli schemi di trattamento ha rivelato che circa l'80% dei pazienti era in trattamento per attacchi acuti, mentre il restante 20% era in profilassi al momento dell'inclusione nello studio. I farmaci prescritti per gli attacchi acuti sono stati

icatibant (42%) e i derivati del C1-INH (58%), questi ultimi usati anche in profilassi (72,7%). Solo 6 pazienti sono risultati in profilassi con il danazolo. L'assenza di pazienti trattati con acido tranexamico risulta conforme alle attuali Linee Guida, sottolineando l'aderenza agli approcci terapeutici raccomandati (5).

Per i pazienti che hanno iniziato il trattamento con lanadelumab in profilassi, è stato valutato il passaggio da un regime di dosaggio ogni 2 settimane a uno ogni 4 settimane. Nell'analisi è emerso che la maggior parte dei pazienti (81%) che inizia con un regime di trattamento bisettimanale passa a un regime di dosaggio ogni 4 settimane dopo circa 4 mesi dall'inizio del trattamento. La possibilità di estendere l'intervallo tra le iniezioni di lanadelumab offre non solo una maggiore flessibilità nel piano terapeutico, ma anche importanti implicazioni in termini di gestione clinica, di ottimizzazione delle risorse e di qualità della vita dei pazienti.

L'analisi sui consumi sanitari evidenzia un maggiore consumo di risorse tra i pazienti trattati con lanadelumab, in termini di prescrizioni e di servizi specialistici ambulatoriali, che tra i pazienti trattati con altre terapie. Questo potrebbe essere imputabile a un maggiore controllo da parte degli specialisti nelle fasi iniziali del trattamento, per valutare la possibilità di estendere l'intervallo tra le iniezioni. Al contrario, l'assenza di ricoveri nell'anno successivo all'inizio del trattamento con lanadelumab potrebbe suggerire un potenziale beneficio clinico associato a questo farmaco. Sarà necessario approfondire la comprensione di questo fenomeno mediante ulteriori ricerche volte a esplorare gli effetti a lungo termine del lanadelumab sulla gestione clinica dell'AEE.

I risultati ottenuti dalla presente analisi devono essere interpretati alla luce di alcuni limiti, dovuti alla natura osservazionale dello studio basato sui database amministrativi. Un limite è rappresentato dalla mancanza di informazioni cliniche riguardanti la severità e lo stato della patologia e da altri possibili fattori confondenti che potrebbero aver influenzato i risultati. A questo proposito, dato che la popolazione è stata identificata attraverso i codici di esenzione attivi, le prescrizioni di farmaci e le diagnosi di dimissione ospedaliera come proxy di diagnosi di AEE, alcuni pazienti non trattati e non ospedalizzati potrebbero non essere stati individuati. Inoltre, l'identificazione dell'uso profilattico di EV-C1-INH sulla base di  $\geq 10$  prescrizioni consecutive rappresenta una semplificazione basata su un criterio operativo per distinguere l'uso cronico (potenzialmente profilattico) da quello episodico per il trattamento acuto, anche se tale criterio non è supportato da evidenze cliniche dirette.

Tuttavia, i database amministrativi, grazie all'elevata disponibilità di dati con aggiornamenti periodici, sono una fonte sempre più utilizzata per la ricerca sanitaria. Gli studi basati su dati di real-world possono infatti rappresentare un importante supporto per una migliore comprensione del decorso clinico e della gestione dei pazienti, soprattutto nei casi di malattie rare, dove le basse dimensioni del campione sono spesso un problema sostanziale per gli studi clinici.

## Conclusioni

Questo studio ha fornito una descrizione approfondita dei pazienti con AEE e della loro gestione terapeutica nella

pratica clinica italiana. Inoltre, nonostante il numero limitato di pazienti in terapia con lanadelumab, è stato possibile evidenziare preliminarmente come lanadelumab stia emergendo tra i trattamenti per l'AEE in Italia. In particolare, si è osservato come la maggior parte dei pazienti che avevano ricevuto lanadelumab abbia potuto beneficiare di una somministrazione ogni 4 settimane, suggerendo un buon controllo della malattia. Tuttavia, sarebbe importante condurre ulteriori studi includendo una popolazione più ampia di pazienti e analizzando la popolazione adulta per macro-fasce d'età tra i 18 e i 64 anni e  $\geq 65$  anni, con un follow-up più esteso per valutare tali risultati anche in termini di effetti clinici nel lungo periodo.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Data availability statement:** All data used for the current study are available upon reasonable request next to CliCon S.r.l. which is the body entitled of data treatment

## Bibliografia

1. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther.* 2023;40(3):814-827. [CrossRef PubMed](#)
2. András N, Balla Z, Visy B, et al. Diagnosing Pediatric Patients With Hereditary C1-Inhibitor Deficiency-Experience From the Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence. *Front Allergy.* 2022;3:860355. [CrossRef PubMed](#)
3. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-274. [CrossRef PubMed](#)
4. Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Feb 6;10:11. [CrossRef PubMed](#)
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961-1990. [CrossRef PubMed](#)
6. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586-1593. [Online CrossRef PubMed](#)
7. Johnston DT, Henry Li H, Craig TJ, et al. Androgen use in hereditary angioedema: A critical appraisal and approaches to transitioning from androgens to other therapies. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):22-29. [CrossRef PubMed](#)
8. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Determina 27 marzo 2020. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Takhzyro», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 330/2020). (20A02037) (GU Serie Generale n.96 del 10-04-2020). [Online](#) (Accessed January 2025)
9. Giacomini E, Leogrande M, Perrone V, et al. Characteristics and Drug Utilization of Patients with Hereditary Angioedema in Italy, a Real-World Analysis. *Healthcare (Basel).* 2023;11(18):1-10. [CrossRef PubMed](#)



10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. [CrossRef PubMed](#)
11. Riedl MA, Hinds DR, Prince PM, et al. Healthcare utilization of patients with hereditary angioedema treated with lanadelumab and subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44(4):275-282. [CrossRef PubMed](#)
12. Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):11. [CrossRef PubMed](#)
13. Christiansen SC, Wilmot J, Castaldo AJ, Zuraw BL. The US Hereditary Angioedema Association Scientific Registry: hereditary angioedema demographics, disease severity, and comorbidities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(6):766-774.e8. [CrossRef PubMed](#)

