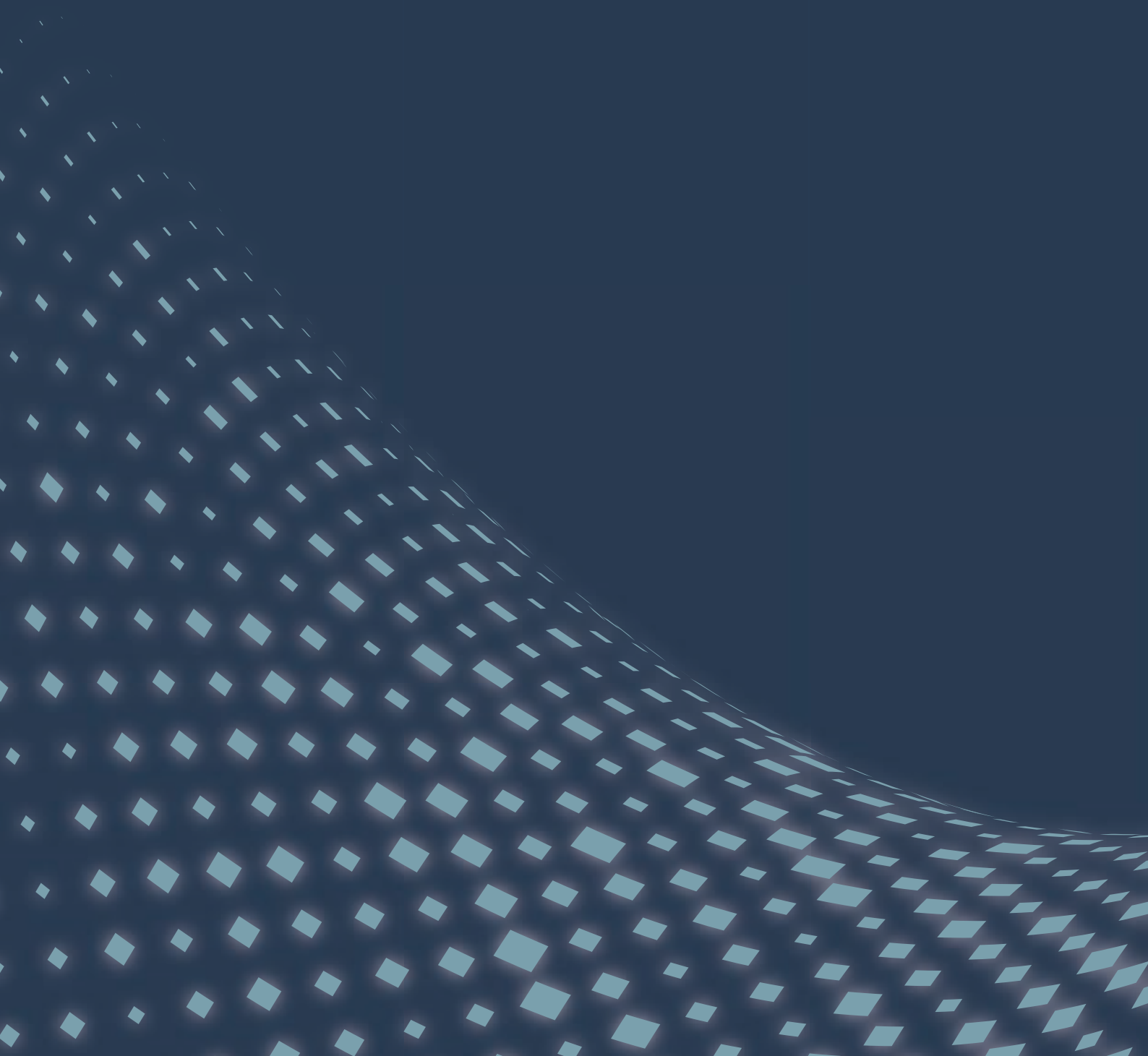


ABOUTOpen

A Multidisciplinary Open Access Journal





Aims and Scope

AboutOpen is an open access, peer-reviewed journal that aims to publish real world evidence and other clinical studies, reviews and point of views, case series, and single clinical cases that contribute to increase our knowledge and experience in clinical medicine, pharmacy, healthcare technology and other healthcare related disciplines. Accepted articles span the full spectrum of medical science, pharma, biotech and healthcare technology and can be published either in English or in local languages with English abstract.

Abstracting and Indexing

CNKI Scholar
CrossRef
DOAJ
Ebsco Discovery Service
Google Scholar
J-Gate
OCLC WorldCat
Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)
Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)
ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)
Scilit
Transpose

Publication process

Peer review
Papers submitted to AboutOpen are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. AboutOpen applies a single-blind review process and does not disclose the identity of its reviewers.

Lead times

Submission to final decision: 6-8 weeks
Acceptance to publication: 2 weeks

Publication fees

All manuscripts are submitted under Open Access terms. Article processing fees cover any other costs, that is no fee will be applied for supplementary material or for colour illustrations. Where applicable, article processing fees are subject to VAT.

Open access and copyright

All articles are published and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission
www.aboutscience.eu

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

Giulio Zuanetti
AboutScience - Milan, Italy

Section Editors

Silvia Bellando Randone | Rheumatology
Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Florence - Florence, Italy

Giacomo Bellani | Intensive Care
Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca - Monza (MB), Italy

Antonio Bellasi | Nephrology
*Lugano Regional Hospital - Lugano, Switzerland
ASST Papa Giovanni XXIII - Bergamo, Italy*

Celeste Cagnazzo | Clinical Research
Ospedale infantile Regina Margherita, Senior Clinical Research Coordinator & Project Manager - Turin, Italy

Vittorio Capuano | Ophthalmology
Ophthalmology, Cr eteil Intercommunity Hospital | Cr eteil, France

Stefania Gori | Oncology
*Medical Oncology
IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR), Italy*

Guendalina Graffigna | Engagement
EngageMinds HUB - Consumer & Health Research Center and Universit  Cattolica del Sacro Cuore - Rome, Italy

Pierluigi Lopalco | Epidemiology & Preventive Medicine
Department of Translational Research, University of Pisa - Pisa, Italy

Stefano Luisi | Gynecology
Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

Basilio Pintaudi | Diabetology
Ospedale Niguarda Ca' Granda | Milano, Italy

Roberto Ravasio | HTA & Market Access
*Department of Health Economics
Pharmes Srl, Milan, Italy - Milan, Italy*

Eugenio Santoro | Digital Health
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS | Milan, Italy

Valeria Scotti | Science Metrics
Center for Scientific Documentation, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Pavia, Italy

ABOUTSCIENCE

Aboutscience Srl
Piazza Duca d'Aosta, 12 - 20124 Milano (Italy)

Disclaimer

The statements, opinions and data contained in this publication are solely those of the individual authors and contributors and do not reflect the opinion of the Editors or the Publisher. The Editors and the Publisher disclaim responsibility for any injury to persons or property resulting from any ideas or products referred to in the articles or advertisements. The use of registered names and trademarks in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

Editorial and production enquiries
aboutopen@aboutscience.eu

Supplements, reprints and commercial enquiries
Lucia Steele - email: lucia.steele@aboutscience.eu

Publication data
eISSN: 2465-2628
Continuous publication
Vol. 10 is published in 2023
Reg. Trib. Milano, 306 - 4/11/2015

- 1** Clinical trial units and clinical research coordinators: a system facing crisis?
Stefano Stabile, Rosita Cenna, Valentina Sinna, Franchina Veronica, Francesca Mannozi, Irene Federici, Sara Testoni, Celeste Cagnazzo
- 4** Manuscript formatting, delayed peer-reviews, and overemphasizing the impact factor: can something be done?
Vijay Kothari
- 6** Brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine for first-line treatment of stage IV HL: cost impact on subsequent lines in Italy
Francesca Fiorentino, Beatrice Canali, Paolo Morelli, Federica Demma
- 13** Cost per responder for vedolizumab and ustekinumab in Crohn's disease patients after failure of TNF- α inhibitors in Italy
Roberto Ravasio, Raffaella Viti, Antonio Saverio Roscini
- 22** Decentralized Clinical Trials in Italy: state of the art and future perspectives
Elisa Zagari, Stefania Frasson, Antonella Valerio, Gualberto Gussoni
- 27** FooDia-Net. A technology platform for nutrition education and active people involvement in the prevention of diabetes mellitus: results from the first field trial
Mariarosaria Savarese, Caterina Bosio, Elisabetta Anna Graps, Guendalina Graffigna
- 34** The modern diabetes management: a jump into the future for better care
Basilio Pintaudi
- 35** X-linked hypophosphatemic rickets: cases series and literature review with a focus on neurosurgical management
Federico Baronio, Ferdinando Aliberti, Filomena Carfagnini, Giovanni Luigi Di Gennaro, Daniela Pasquali, Rossella Santoro, Giuseppe Toro, Mino Zucchelli, Anna Grandone
- 43** Management of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in Italy: expert opinion on the diagnostic-therapeutic approach
Francesco Menzella, Diego Bagnasco, Maria Beatrice Bilò, Marco Caminati, Carlo Cavaliere, Marco Contoli, Alessio De Massimi, Stefania Gallo, Andrea Matucci, Giancarlo Ottaviano, Oliviero Rossi, Veronica Seccia, Martino Emmi, Frank Rikki Canevari
- 50** New technologies in the surgical management of endometriosis
Francesca Massimello, Attilio Di Spiezio Sardo, Giuseppe Bifulco, Stefano Angioni, Vito Cela
- 55** Diagnostic-therapeutic pathway and organizational model for gene therapy in the administration of congenital retinal dystrophies in real-life
Francesco Bandello, Maurizio Battaglia Parodi, Leonardo Colombo, Fabrizio Giansanti, Francesco Saverio Mennini, Marcello Pani, Francesco Parmeggiani, Ugo Procoli, Stanislao Rizzo, Annalisa Scopinaro, Andrea Sodi, Annamaria Staiano, Giovanni Staurengi, Ugo Trama, Francesca Simonelli
- 60** Patient Reported Outcomes from research to clinical practice. Opportunities and future challenges
Elisabetta Iannelli
- 64** Clinical research: the great absentee of the Italian University training programs?
Stefano Stabile, Veronica Franchina, Rosita Cenna, Valentina Sinno, Francesca Mannozi, Irene Federici, Sara Testoni, Celeste Cagnazzo
- 69** Cost-minimization analysis of HYQVIA® in the treatment of primary immunodeficiency disease (PID) and secondary immunodeficiency disease (SID) in Italy
Roberto Ravasio, Silvia Ripoli
- 78** Possible role of glucose-6-phosphatase 3 in the pathogenesis of uterine leiomyomas
Paola Marcolongo, Virginia Barone, Stefano Luisi

- 82** Comments to “Cost per responder for vedolizumab and ustekinumab in Crohn’s disease patients after failure of TNF- α inhibitors in Italy”
Ottavio Secchi, Andrea Franchi, Armando Lunello
- 87** Erratum in “Percorso diagnostico-terapeutico e modello organizzativo per l’erogazione della terapia genica nelle distrofie retiniche ereditarie in real-life”
- 88** Unraveling the Enigma: how can ChatGPT perform so well with language understanding, reasoning, and knowledge processing without having real knowledge or logic?
Fabio Di Bello
- 97** Refractory CMV infection in post-transplant phase: epidemiological framing in the Italian context, current patient management and unmet needs
Marianna Morani, Fausto Baldanti, Fabio Ciceri, Franco Citterio, Mariano Ferrareso, Corrado Girmenia, Umberto Maggiore, Massimo Martino, Francesco Onida, Luciano Potena, Fabio Vistoli, Paolo Antonio Grossi
- 103** Brentuximab vedotin + AVD in cHL: cost impact on adverse events, toxicity, second malignancies, end-of-life and subsequent lines of therapy in Italy
Chiara Vassallo, Beatrice Canali, Francesca Fiorentino, Paolo Morelli, Silvia Ripoli, Laura Fioravanti
- 110** How to manage symptoms in pediatric cancer patients enrolled in clinical trials? A review of principal patient-reported outcome screening tools
Giulia Zucchetti, Celeste Cagnazzo, Sabrina Ciappina, Nicoletta Bertorello, Francesca Resente, Manuela Spadea, Valeria Ceolin, Franca Fagioli
- 119** Vulvodinia: when a training program to increase muscle mass in the lower limbs does some good!
Lara Tiranini, Marco Cantamessi, Emanuela Serra, Giacomo Mariacci, Cristina Tassorelli, Rossella Elena Nappi
- 124** Early access according to Law 648: a review for the clinician
Valentina Drago, Federica Giuffrida

Clinical trial units and clinical research coordinators: a system facing crisis?

Stefano Stabile^{1,2}, Rosita Cenna^{2,3}, Valentina Sinno^{2,4}, Veronica Franchina^{2,5}, Francesca Mannozi^{2,6}, Irene Federici^{2,7}, Sara Testoni^{2,6}, Celeste Cagnazzo^{2,3}

¹Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan - Italy

²Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Meldola - Italy

³SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin - Italy

⁴SS Clinical Trial Center, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan - Italy

⁵U.O.C. Oncologia Medica A.O. Papardo, Messina - Italy

⁶Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola - Italy

⁷Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona - Italy

ABSTRACT

We are currently witnessing an increase in procedural and managerial complexities within the field of clinical research, which require greater human and infrastructural resources as well as imply the need for a greater skill set and expertise on the part of professionals. Within this frame of reference clinical trial units and clinical research coordinators play a vital role in the design and conduct of clinical trials in Italy. There is a current recruitment and retention crisis for this specialist role due to a complex set of factors, most likely to have come to a head due to the lack of recognition at the Italian institutional level, that lead to precarious work contracts, lack of identity, and excessive turnover at experimental sites. This article, led by the Italian Group of Clinical Research Coordinator (GIDMcr), presents some of the issues and ways in which national stakeholders may be able to address this.

Keywords: Clinical Research, Clinical Research Coordinator, Clinical Trial Management, Clinical Trial Unit

Background

COVID-19 emergency has led to a collective awareness of the importance of promoting and supporting clinical research, in order to allow the development of new innovative therapies, as well as to improve the appropriateness of existing treatments (1,2). Treating and innovating has therefore become a primary need for both patients and the scientific community.

At the same time, especially in the last decade, clinical research has evolved and changed both from a regulatory and methodological point of view. In fact, we are currently witnessing an increase in procedural and managerial complexities

within the field of research, which require greater human and infrastructural resources as well as imply the need for a greater skill set and expertise on the part of professionals (3,4).

In this context, the centers that conduct clinical trials found themselves having to face this increased complexity which, from their point of view, is characterized by three main factors:

- increased quality standards required by the regulatory agencies, both toward the research centers and toward the promoters (both profit and nonprofit) (5,6);
- increased bureaucratization of processes, with a consequent increase in the document production at trial sites as requested by sponsors and stakeholders (7);
- increased complexity of study designs, with the introduction of innovative designs, such as platform and/or adaptive studies, often characterized by a Bayesian statistical basis. This increased complexity compared to traditional trials calls for greater efforts from clinical centers, in terms of procedures to be implemented and time to be dedicated to research activities, especially as a consequence of potential interim analysis and the dynamics of ongoing development of the study protocol (8).

Received: October 24, 2022

Accepted: December 19, 2022

Published online: January 16, 2023

Corresponding author:

Stefano Stabile

Niguarda Cancer Center

Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3

20162 Milano - Italy

stefano.stabile@ospedaleniguarda.it



In order to adequately face these challenges, over the years, the research centers have therefore had to increase the workforce assigned to clinical research, including clinical research coordinators (CRCs) and research nurses. At the same time, it was necessary to implement and adapt their infrastructures through the creation of clinical trial units (CTUs) responsible for the management and coordination of the various activities required both in profit and academic/nonsponsored clinical research contexts (9,10).

Currently, human resources and clinical research support infrastructures represent the two cornerstones necessary for the correct conduct of clinical research.

The difficulties that trial centers are facing: infrastructures and human capital

Although the added value of clinical research for patients, research institutions, and the National Healthcare System (NHS) is now scientifically recognized (it is estimated that for every euro paid by the pharmaceutical company/sponsor to the experimental sites for the conduct of a clinical study, the NHS saves 2.77 euro for costs not incurred (11)), over the years, institutional support has often lacked on the two pivotal fronts of experimental centers: professionals dedicated to clinical research and support infrastructures.

Until now, there has been no reference guidelines or shared institutional indications setting a standard model or organization system for experimental centers in order to ensure the conduct of profit and nonprofit clinical trials according to the required standards. This lack of coordination and institutional support has therefore led to a heterogeneous development of research centers across the State, both in terms of geographical distribution and in terms of the establishment and development of the organizational apparatus in support of clinical research (12).

A confirmation of this is the fact that many of the CTUs formed within the research centers are not formally recognized at an institutional and organizational level, often resulting in functional but not institutionalized operating units (13,14).

The institutions' reluctance to provide any support has ultimately led to the impossibility, especially on the part of public research structures, to guarantee a stable contractual status to those professional figures specifically dedicated to clinical research (primarily research coordinators and research nurses), causing as a result a strong turnover within the clinical centers' staff.

The role of the CRCs

In the context of current clinical research, the figure of the CRC is now unanimously recognized as a fundamental element in order to guarantee the management and coordination of clinical trials according to the required quality standards (13,15,16).

Over the years this professional figure has evolved, acquiring specific technical and managerial skills that represent a strong added value for the clinical trial centers. These are professionals, who have achieved a bachelor's degree in scientific subjects and gained valuable and essential skills during their postgraduate training. These skills are certainly useful to coordinate and conduct clinical studies promoted by

pharmaceutical companies. It's also important to underline their key role in the drafting, planning, and project management of academic trials, and ensuring the compliance of the center with current legislation and structural and organizational requirements.

Despite the centrality of this professional figure, to date the figure of the CRC is not yet recognized at an institutional level in Italy. This lack of recognition has made it impossible over the years to include these professionals on a permanent basis within the NHS, mainly proposing scholarships, Consultancy contracts subject to Value Added Tax (VAT), and fixed-term contracts for CRC (13).

Although in recent years many different attempts have been made, the Italian system has not yet managed to find a definitive solution to contractual precariousness: the classification of staff within the researcher pyramid (which is limited to IRCCS) has in fact resulted in the chronicization of a contractual precariousness with no long-term and open-ended prospects (17). On this note, the classification of CRCs in category D within the administrative/technical sector does not in fact allow the enhancement of these professionals both in terms of intracompany growth and salary upgrade (especially based on the professional's training and technical-scientific skills).

Lack of identity and job description

The lack of institutional recognition of the figure of the CRC explains the absence of a consistent professional job description at the national level: the tasks attributed to the CRC may differ from one clinical research center to another, also based on the latter's internal organization and procedures. As a consequence of this, the actual activities carried out by the CRCs may vary significantly: from the management of regulatory and start-up procedures to data entry, management and processing of experimental biological samples to the management of experimental drugs.

The lack of a well-defined identity for this figure therefore represents an element of further professional destabilization that is added to the contractual framework and which ultimately hinders, even in the perception of the scientific community, the full recognition of skills and added value given to the clinical centers.

Excessive turnover

The lack of institutional recognition, lack of a permanent position within the Italian NHS, and lack of enhancement both at a contractual and competence level make it difficult for clinical centers to retain CRCs especially if experienced with strong technical skills.

CRCs with strong skills and experience can easily find job opportunities in pharmaceutical companies and contract research organizations, drawn by a better contractual status, the greater recognition of their skill set, as well as the opportunity for professional growth and salary upgrade.

After investing in the training of high-level professionals in the world of clinical research, the centers are therefore faced with high rates of outbound turnover, putting a strain on efficiency and organization (18).

In fact, there are several aspects that CTUs have to face as a result of excessive turnover, which, although common and



acceptable below a certain threshold, become unsustainable beyond a certain staff turnover rate:

- It is difficult to find a new resource to be included in the workforce who accepts the contractual and working conditions proposed, in spite of the possibilities offered by the market.
- In the case of public structures, any CRC must be identified through comparative procedures or public tenders that imply very specific and lengthy technical timelines. As a result, it is impossible to replace staff quickly, thus leaving the CTUs one unit short and the missed opportunity for a direct handover of ongoing activities between the outgoing and the incoming professionals.
- Loss of expertise and the need to consider a transition period for the incoming professional to complete specific training on internal procedures and processes.
- Loss of steadiness in the management of clinical trials with the need to update specific staff documentation, perform study-specific training, and the implementation of new profiles for any IT systems used.
- Continuous review of organizational charts and company training programs.

The excessive turnover of CRCs, certainly resulting from all the issues discussed so far, affects clinical centers and undermines the quality and efficiency of the work, indirectly increasing the workload and work-related tension within the staff of the CTUs.

Future and possible solutions

Investing in research, both presently and in the future, implies multiplying one's investments guaranteeing benefits and positive outcomes for citizens and patients, as well as direct and indirect advantages for the NHS and for related activities deriving from clinical research itself. Supporting clinical research would trigger a win-win mechanism, with benefits extended throughout the country in terms of health experience, quality of services offered, and resource optimization.

In order to accomplish this, it will be necessary to break the ongoing latency of the institutions on this matter, placing clinical centers (regardless of their nature as research institute/IRCCS, hospitals, university hospitals, etc.) at the center of a plan for restoration and investments aimed at the enhancement of human capital and institutionalization and optimization of infrastructures dedicated to clinical research.

These investments, therefore, also involve institutional recognition and contractual enhancement of the figure of the CRC, as well as the definition of a job description to be included in the National Health System.

Furthermore, the formal recognition of the CTUs, standardizing the paths and requirements at a national level, represents a necessary step in order to allow research centers to keep up with the increasingly global and competitive clinical research setting, particularly since the bar of infrastructural and quality requirements is continuously rising.

The institutional recognition of the CTUs would guarantee a better defined organizational structure, providing them with a budget and objectives that would facilitate their activity by optimizing the available resources.

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.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

1. Cagnazzo C, Besse MG, Manfellotto D, et al. Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future? *Tumori*. 2021 Feb;107(1):6-11. [CrossRef PubMed](#)
2. Tavazzi L, Maggioni AP, Rapezzi C, Ferrari R. One year on: the impact of COVID-19 on clinical research. *Eur J Intern Med*. 2021;92:24-27. [CrossRef PubMed](#)
3. Malik L, Lu D. Increasing complexity in oncology phase I clinical trials. *Invest New Drugs*. 2019;37(3):519-523. [CrossRef PubMed](#)
4. Getz KA, Campo RA. Trial watch: trends in clinical trial design complexity. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(5):307. [CrossRef PubMed](#)
5. Determina AIFA 809 del 19 giugno 2015 – Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I (GU Serie Generale n. 158 del 10.07.2015) [Online](#). Accessed October 2022.
6. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. [Online](#). Accessed October 2022.
7. Perez-Gracia JL, Awada A, Calvo E, et al. ESMO Clinical Research Observatory (ECRO): improving the efficiency of clinical research through rationalisation of bureaucracy. *ESMO Open*. 2020;5(3):e000662. [CrossRef PubMed](#)
8. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20(1):572. [CrossRef PubMed](#)
9. Croghan IT, Viker SD, Limper AH, et al. Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. *Contemp Clin Trials*. 2015 Nov;45(Pt B):270-276. [CrossRef PubMed](#)
10. von Niederhäusern B, Magnin A, Pauli-Magnus C. The impact of clinical trial units on the value of clinical research in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14615. [PubMed](#)
11. ALTEMS. Il Valore delle sperimentazioni cliniche in Italia – Report 2020. [Online](#). Accessed October 2022.
12. Cinefra M, Cagnazzo C, McMahon L, et al. The critical role of the clinical research coordinator for clinical trials: a survey in oncology. *Medicine Access @ Point of Care*. 2017;1. [CrossRef](#)
13. Cagnazzo C, Testoni S, Guarrera AS, et al. [Clinical research coordinators: a crucial resource.] *Recenti Prog Med*. 2019;110(2):65-67. [PubMed](#)
14. Martucci M, Guarrera A, Valente D, Resente F, Cagnazzo C. [Clinical research nurse in Italian centers: a mandatory figure?] *Recenti Prog Med*. 2020;111(9):535-538. [PubMed](#)
15. Fujiwara N, Ochiai R, Shirai Y, et al. Qualitative analysis of clinical research coordinators' role in phase I cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;8:156-161. [CrossRef PubMed](#)
16. Rico-Villademoros F, Hernando T, Sanz JL, et al. The role of the clinical research coordinator—data manager—in oncology clinical trials. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4(1):6. [CrossRef PubMed](#)
17. Testoni S, Cenna R, Guarrera ASE, et al. Researchers' pyramid. A new opportunity for Italian oncology research infrastructure? *Ann Res Oncol*. 2021;1:13-23. [CrossRef](#)
18. Mitchell EJ, Goodman K, Wakefield N, et al; UK Trial Managers' Network. Clinical trial management: a profession in crisis? *Trials*. 2022;23(1):357. [CrossRef PubMed](#)



Manuscript formatting, delayed peer-reviews, and overemphasizing the impact factor: can something be done?

Vijay Kothari

Institute of Science, Nirma University, Ahmedabad - India

Academicians and researchers do experiments, and then communicate their findings to a journal found to be compatible by them, for publishing their results. The current scenario of the publication process is that each of the journals has its own formatting requirements with respect to font size, reference style, figure resolution, table and chart type, etc. Many of them also pose limits on maximum number of figures/tables which can be allowed in a single article. This compels the academicians/research fellows to spend quality time on manuscript formatting rather than doing actual scientific research in the lab. As happens in nearly half of the cases, papers do get rejected, and needs to be resubmitted to another journal; this leads to another cycle of formatting and reformatting, which of course is not guaranteed to be accepted for publication.

Let us just think whether this formatting really makes any difference to the scientific quality of the data reported in a particular study. Most of us will agree that the answer is a 'no'. Then why is so much emphasis placed on formatting the manuscripts strictly as per certain guidelines? Taken together, for the global research community, a lot many human hours are sacrificed on this mundane formatting exercise, which otherwise can be spent in the lab or library in a much better way. It seems wise to propose a uniform formatting style for all scientific manuscripts (i.e. one style for all research papers, and another one for all review papers); even better may be not to lay down any formatting requirements to the extent that scientific quality and readability of data do not get affected.

Even after paying enough attention to the formatting demands of the journals, researchers are not guaranteed

to receive reviewer's comments on their manuscript within a reasonable time period. All reviewers need to be sensitive towards the undue delay. Traditionally, reviewing remained a job being done on a voluntary basis, and no rewards (except appreciation and acknowledgement) are usually offered. One of the reasonable ways to expedite the review process seems to be paying some honorarium to the reviewers and editors for their time spent in reviewing and editing activities. *Publons* was a good initiative for showcasing the reviewing and editorial contributions of experts in their respective fields. Though *Publons* does not exist now as an independent platform owing to its integration into Web of Science Researcher Profile (1), other platforms like ORCID (2) and ReviewerCredits (3) have come up where verified records of review activity can be maintained. But more needs to be done to ensure that good quality of peer-review can be performed on the majority of the manuscripts without too much delay. Particularly when open access publishing is gaining ground, wherein authors are required to pay for publishing their manuscript, publishers can surely afford to give some share of their profit to the reviewers, who for sure play an essential role in the whole publication process. If not cash rewards always, at least full (and not partial) waiver on 'page charges'/'open access fee' must be offered to the reviewers when they submit their own manuscript to the journal for which they acted as reviewer. Concepts like 'post-publication review' and 'open review' have been floated, but the overall situation has not changed much. Platforms like medRxiv (4) for health science, bioRxiv (5) for biology, and the Center for Open Science's OSF Preprints (6) offer a good way of making the preprint available for citation before actual publication happens.

While journals' strict demands on formatting, and delays in peer-review remain the points of annoyance, when submitting an article; too much emphasis on *Impact Factor* (IF) (7) is another such issue, after publishing it. Is not 'Impact' more important than IF? The San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA) (8) talks about several valid points in this context.

In general, there is a need for better ways to be adopted for assessment of research and researchers. Over-emphasis on journal metrics like IF has tempted some publishers to adopt dubious ways to artificially enhance scores of their

Received: November 28, 2022
Accepted: December 12, 2022
Published online: January 16, 2023

Corresponding author:

Dr. Vijay Kothari
Institute of Science
Nirma University
S-G Highway,
Ahmedabad-382481 - India
vijay.kothari@nirmauni.ac.in



journals. Evaluating an individual and their contribution is more important for decisions like promotion and awarding research grant, than evaluating journals. *Citation count* and *h-index* type of scores (9) actually provide a more direct measure of scientific contribution made by an individual scientist or institute (10).

In fact, to make the quantification of research output more objective, 'Cost to Output ratio' should be calculated for each faculty and institute. In this case 'cost' is the money spent for salary, and 'output' is the number of citations/h-index/ grant money etc. This will introduce accountability in the system, and will show whether the institutional resources and the extramural money is being used effectively. This calculation will clearly show how much percentage of resources an individual or organization is using, and against that how much percentage of research output they are contributing. Simply put, this is asking whether my contribution towards total citations of my institute is at par to the payment being received by me from the institute? Since governments divert the hard-earned money of their taxpayers to universities and research institutes in form of research grants, output against such grants needs objective evaluation. While ensuring judicious distribution of research grants is a separate issue of critical importance, effective post-distribution monitoring will save us from criminal wastage of public money.

In summary, it is recommended that reducing the emphasis on formatting requirements and IF of journals, along with expedited peer-review will do an overall good to the scientific community. This will allow researchers to have more quality time to spend on their lab bench, and be more productive.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares 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.
This article was earlier made public in the form of a preprint ([Online](#)).

References

1. Clarivate. Web of Science Researcher Profiles. [Online](#) (Accessed December 2022)
2. ORCID. Connecting research and researchers. [Online](#) (Accessed December 2022)
3. ReviewerCredits. Recognizing and rewarding peer review. [Online](#) (Accessed December 2022)
4. MedRxiv. The preprint server for health sciences. [Online](#) (Accessed December 2022)
5. BioRxiv. The preprint server for biology. [Online](#) (Accessed December 2022)
6. Center for Open Science. OSF Preprints. [Online](#) (Accessed December 2022)
7. Garfield E. The history and meaning of the journal impact factor. JAMA. 2006;295:90-93. [CrossRef PubMed](#)
8. San Francisco Declaration on Research Assessment. [Online](#) (Accessed December 2022)
9. Scotti V. Altmetrics, Beamplots, Plum X Metrics and friends: discovering the new waypoints in the Science Metrics roadmap. AboutOpen 2022;9(1):1-2. [CrossRef](#)
10. Kothari V. A new yardstick: is Citation Count a more realistic measure of research impact? [Online](#) (Accessed December 2022)



Brentuximab vedotin in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina per il trattamento di HL di stadio IV in prima linea: impatto di costo sulle linee successive in Italia

Francesca Fiorentino¹, Beatrice Canali¹, Paolo Morelli², Federica Demma²

¹IQVIA Solutions Italy S.r.l., Milano - Italy

²Takeda Italia S.p.A., Roma - Italy

Brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine for first-line treatment of stage IV HL: cost impact on subsequent lines in Italy

Introduction: This study estimates the change in the costs of second-line or later (2L+) treatments compared to the current scenario, associated with the introduction of brentuximab vedotin (Adcetris®) (BV) in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (A+AVD) for the treatment of previously untreated (1L) patients with stage IV classical Hodgkin's lymphoma (cHL).

Methods: An economic model has been developed that estimates the variation in treatment costs of 2L+ associated with the introduction of BV in 1L from the point of view of the Italian National Health System over a time horizon of 3 years. The population eligible to receive a treatment of 2L+ has been estimated from the literature, considering an increasing consumption in the three years of A+AVD in 1L. Two main scenarios and several alternative scenarios were considered to address the uncertainty that characterizes the distribution of market shares of 2L+ treatments.

Results: In the baseline scenario, over three years, the introduction of BV in 1L is associated with a cumulative reduction in treatment costs of 2L+ of € 1.74 M. In all scenarios, a reduction in treatment costs of 2L+ is confirmed, with a total saving that varies between € 5.6 M and € 1.3 M compared to the main scenarios.

Conclusions: The present analysis shows that the introduction of A+AVD in 1L for the treatment of stage IV CD30+ cHL patients is associated with a reduction in treatment costs of 2L+, even if there are some limitations related to the uncertainty of real cost and population estimates.

Keywords: Brentuximab vedotin, Cost-analysis, Economic evaluation, Hodgkin lymphoma, Italy

Introduzione

Il Linfoma di Hodgkin Classico (cHL) è un tumore del sistema linfatico, caratterizzato da una proliferazione dei linfociti B (1). In Italia, la patologia rappresenta il 14% dei

linfomi e lo 0,6% di tutti i tumori (2), con una prevalenza di circa 67.000 pazienti e un'incidenza di oltre 2.100 nuovi casi ogni anno (2) di cui circa il 14% è diagnosticato allo stadio IV (3). Nonostante il cHL presenti un elevato tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi (82-85% (2)), il 15% dei pazienti con cHL allo stadio iniziale e il 30% dei soggetti allo stadio avanzato affrontano una ricaduta dopo i primi trattamenti o sono affetti da una forma refrattaria della patologia (1). Inoltre, persiste un eccesso di mortalità tra i sopravvissuti associata agli effetti ritardati della tossicità dei trattamenti e l'insorgenza di carcinomi secondari o di tossicità cardiaca (4).

In prima linea (1L), le opzioni terapeutiche dei pazienti con cHL sono la chemioterapia, specialmente la combinazione di doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), e la radioterapia, che vengono utilizzate in combinazione o in sequenza (5). A partire da settembre 2021, per

Received: August 29, 2022

Accepted: December 7, 2022

Published online: January 16, 2023

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Fiorentino
Via Fabio Filzi 29
20124 Milano - Italy
francesca.fiorentino@iqvia.com



i pazienti con cHL CD30+ di stadio IV non precedentemente trattati e non candidabili al trattamento con bleomicina, è stata rimborsata in Italia la combinazione di brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (A+AVD) (6). Per i pazienti con cLH recidivato/refrattario (R/R) le Linee Guida suggeriscono il trattamento di seconda linea o successive (2L+) con chemioterapia di salvataggio seguita da chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe (5) o, negli ultimi anni, il trattamento con terapie immunotropiche (brentuximab vedotin, pembrolizumab e nivolumab) (4,6,7).

L'approvazione europea (8) e poi la rimborsabilità in Italia in classe H di A+AVD in prima linea (6) si basano principalmente sui risultati dello studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, *open-label* ECHELON-1 (9), in cui A+AVD è stata comparata con lo standard terapeutico (ABVD) nella popolazione con cHL di stadio III e IV non precedentemente trattata (9). Dal follow-up di 5 anni dello studio clinico (follow-up mediano di 60,9 mesi) è emerso che A+AVD è più efficace di ABVD in termini di sopravvivenza libera da progressione (82% vs 75%), presenta una minore incidenza di neoplasie secondarie (3% vs 4%) ed è associata a scelte di terapie successive differenti (9).

L'obiettivo di questa analisi è di stimare in diversi scenari l'impatto che ha il trattamento di 1L con A+AVD per pazienti non precedentemente trattati affetti da cHL allo stadio IV sui costi dei trattamenti di 2L+ rispetto allo scenario corrente dal punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano in un orizzonte temporale di 3 anni.

Metodi

Struttura del modello

Per poter stimare l'impatto per il SSN associato all'introduzione di A+AVD in 1L sui costi dei trattamenti di 2L+, è stato sviluppato un modello in *Microsoft Excel* dove si compara un mondo attuale, in cui il 100% dei pazienti in cura è trattato in 1L con lo *Standard of Care* (SoC), con un mondo futuro dove si assume una penetrazione crescente del regime

A+AVD in 1L per i pazienti allo stadio IV (10%, 20% e 30% nei primi tre anni di commercializzazione). Al fine di rendere i dati di letteratura comparabili con la pratica clinica italiana, sono stati esplorati due scenari principali: uno *scenario base* in cui i dati sui trattamenti successivi provengono dallo studio clinico ECHELON-1 (9), sia per il mondo attuale sia per il mondo futuro, e uno *scenario real world* in cui i dati dello studio clinico ECHELON-1 (9) sono stati integrati con le informazioni provenienti da Oncoview sia nel mondo attuale che in quello futuro. Oncoview è un database di proprietà di IQVIA che raccoglie dati *real world* sulle malattie tumorali in Italia, attraverso delle interviste strutturate mensili a 480 clinici specializzati di oltre 250 centri in Italia. In questa analisi sono stati utilizzati i dati relativi al totale annuo mobile dell'anno 2021 dei pazienti con HL allo stadio IV. Le caratteristiche distintive dei due scenari principali sono riassunte nella Tabella I.

Il modello, in entrambi gli scenari, permette di stimare una spesa per le terapie successive nel primo, nel secondo e nel terzo anno del loro utilizzo per pazienti che sono ricaduti dopo un trattamento di prima linea con A+AVD o con un'alternativa di 1L (SoC). La spesa farmaceutica è stata stimata moltiplicando la popolazione eleggibile al trattamento di 2L+ per un costo medio ponderato imputabile alle terapie successive.

La popolazione eleggibile al trattamento di 2L+ è stata calcolata applicando alla popolazione di prima linea le probabilità di necessitare di un trattamento successivo riportate nello studio ECHELON-1 (9) sia per A+AVD che per l'alternativa di prima linea di confronto. Quale sia l'alternativa di confronto dipende dagli scenari simulati. Il costo medio ponderato delle terapie successive dipende dal mix di terapie di 2L+, dal numero medio di trattamenti di 2L+ per paziente e dal costo di trattamento di ciascuna di esse. Nel caso base, la percentuale di utilizzo delle alternative terapeutiche di 2L+ proviene dallo studio clinico ECHELON-1 (9), mentre per lo *scenario real world* è stata stimata a partire da Oncoview per i pazienti trattati con SoC in 1L. Si noti che i dati dello studio clinico ECHELON-1 sono riferiti ai pazienti CD30+ di stadio III e stadio IV (rispettivamente il 36% e il 64% della popolazione

TABELLA I - Riassunto delle caratteristiche distintive dei due scenari principali

INPUT	SCENARIO DI BASE		SCENARIO REAL WORLD	
	Mondo attuale	Mondo futuro	Mondo attuale	Mondo futuro
Alternative di 1L presenti (p. es., SoC)	ABVD (come da ECHELON-1)	ABVD (come da ECHELON-1) e A+AVD	Qualsiasi terapia di 1L individuata in Oncoview	Qualsiasi terapia di 1L individuata in Oncoview e A+AVD
Alternative di 2L nel mondo attuale	Come da ECHELON-1	Come da ECHELON-1	Come da Oncoview	Come da ECHELON-1 post A+AVD 1L; come da Oncoview post SoC 1L
Prob. di necessitare di terapie successive	23,67% (ECHELON-1)	20,09% se A+AVD in 1L e 23,67% se SoC in 1L (ECHELON-1)	23,67% (ECHELON-1)	20,09% se A+AVD in 1L e 23,67% se SoC in 1L (ECHELON-1)
N. medio di terapie successive	1,69 (ECHELON-1)	1,46 se A+AVD in 1L e 1,69 se SoC in 1L (ECHELON-1)	1,69 (ECHELON-1)	1,46 se A+AVD in 1L e 1,69 se SoC in 1L (ECHELON-1)

A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; SoC: Standard of Care; 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

dello studio). Per questa analisi, è stato, quindi, assunto che lo SoC di 2L+ dei pazienti di stadio IV sia uguale a quello dei pazienti di stadio III, ipotesi confermata anche dai dati di Oncoview. La probabilità di ricevere un trattamento di 2L+ e il numero medio di trattamenti di 2L+, invece, a prescindere dallo scenario, sono stati sempre desunti dallo studio ECHELON-1. Sia il numero medio di trattamenti di 2L+ per paziente che le percentuali di utilizzo di ciascuna opzione terapeutica di 2L+ dipendono dal trattamento ricevuto in prima linea.

Popolazione

La popolazione eleggibile a ricevere un trattamento di 2L+ è stata stimata a partire dalla letteratura e in base allo studio clinico ECHELON-1 in due fasi: in primo luogo è stata stimata la popolazione annuale incidente con cHL CD30+ di stadio IV per poi stimare la proporzione di questi pazienti che si prevede abbia necessità di linee di trattamento successive.

La popolazione dei pazienti cHL CD30+ di stadio IV in Italia è stata stimata a partire dal tasso di incidenza annuale del 2020 (2.151 pazienti) (2), dalla proporzione di stadio IV (13,9% del totale) (3) e da quella di CD30+ (100,00%) (1,10) come da indicazione autorizzata. Si considera che la popolazione incidente in 1L rimanga costante nei tre anni di analisi. La percentuale dei pazienti che dalla 1L di trattamento accede a una 2L+ è la stessa in entrambi gli scenari principali ed è stata, invece, stimata a partire dai risultati dello studio ECHELON-1 (23,67% per SoC in 1L vs 20,09% per ABVD in 1L) (9).

Nel mondo futuro, è stata considerata una percentuale di utilizzo di A+AVD in 1L crescente con quote del 10%, del 20% e del 30% rispettivamente nei primi tre anni di commercializzazione, che vanno a sostituirsi in maniera proporzionale alla quota di pazienti in trattamento con lo SoC.

Fonti dati di costo e loro metodi di stima

I costi di trattamento delle linee successive sono stati calcolati considerando le quote di mercato delle varie opzioni terapeutiche in 2L+, i costi di acquisizione dei trattamenti farmacologici, di somministrazione, di radioterapia, di trapianto autologo e di trapianto allogenico (Tab. II e Tab. A Supplementare).

In particolare, i costi dei trattamenti farmacologici sono stati stimati tenendo in considerazione: 1) per i farmaci a somministrazione per via endovenosa, il peso del paziente medio e l'area di superficie corporea stimati a partire dai dati dello studio ECHELON-1 (73,53 kg e 1,86 m²) (11); 2) i dosaggi, il numero dei cicli e la durata dei cicli registrati nelle Linee Guida AIOM (5), nella letteratura internazionale rilevante (9,11-20) e nei riassunti delle caratteristiche del prodotto (21-23); 3) l'ottimizzazione delle somministrazioni per evitare gli sprechi (*vial sharing*); 4) i prezzi ex-factory, IVA esclusa, al netto delle riduzioni temporanee di legge del 5%+5%, dove applicabile (7); 5) il costo della somministrazione per via sottocutanea (sc) o endovenosa (ev) della chemioterapia, stimato sulla base del Tariffario Nazionale DRG (24). Il costo della radioterapia e del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (ASCT) è stato invece stimato sulla base del Tariffario Nazionale DRG (24), mentre il costo del trapianto allogenico è stato stimato a partire dalla letteratura italiana (Lucioni *et al.*, 2015 (25)) e inflazionato a gennaio 2021 (26).

Analisi di sensibilità

A fronte dell'incertezza che caratterizza alcune variabili del modello sono state condotte diverse analisi di sensibilità in cui sono stati variati parametri di costo e popolazione. In termini di costo, in entrambi gli scenari principali, è stato esplorato l'impatto di diverse possibili combinazioni di

TABELLA II - Market share e input di costo dei trattamenti farmacologici di seconda linea e successive

	SCENARIO BASE		SCENARIO REAL WORLD		Costo per trattamento
	POST A+AVD 1L (ECHELON)	POST SoC* 1L (ECHELON)	POST A+AVD 1L (ECHELON)	POST SoC 1L (Oncoview Stage IV)	
Brentuximab vedotin monoterapia	4,12%	18,25%	4,12%	37,93%	71.662,46 €
Chemioterapia ad alto dosaggio[†]	34,54%	23,95%	34,54%	12,14%	–
DHAP	14,58%	6,49%	14,58%	0,00%	7.081,87 €
IGEV	6,91%	2,99%	6,91%	0,00%	8.738,47 €
BeGEV	0,00%	0,00%	0,00%	6,07%	10.477,66 €
BV + Bendamustina	0,00%	0,00%	0,00%	6,07%	20.692,84 €
BV + altra chemioterapia [†]	6,91%	11,48%	6,91%	0,00%	62.819,35 €
BEACOPP	6,14%	2,99%	6,14%	0,00%	12.078,26 €
Chemioterapia ad alto dosaggio[†] + ASCT	21,65%	21,67%	21,65%	9,93%	–
DHAP	10,05%	9,70%	10,05%	0,00%	66.887,87 €

(continuata)

TABELLA II - (continuata)

	SCENARIO BASE		SCENARIO REAL WORLD		Costo per trattamento
	POST A+AVD 1L (ECHELON)	POST SoC* 1L (ECHELON)	POST A+AVD 1L (ECHELON)	POST SoC 1L (Oncoview Stage IV)	
I GEV	4,64%	4,56%	4,64%	0,00%	68.544,47 €
BeGEV	0,00%	0,00%	0,00%	4,97%	70.283,66 €
BV + Bendamustina	0,00%	0,00%	0,00%	4,97%	80.498,84 €
BV + altra chemioterapia [‡]	3,09%	3,42%	3,09%	0,00%	122.625,35 €
BEACOPP	3,87%	3,99%	3,87%	0,00%	71.884,26 €
Radioterapia	27,84%	20,53%	27,84%	0,00%	353,00 €
Immunoterapia	8,25%	10,27%	8,25%	40,00%	-
Nivolumab	4,95%	5,25%	4,95%	23,45%	56.088,84 €
Pembrolizumab	3,30%	3,50%	3,30%	16,55%	110.311,08 €
BV + altra immunoterapia [§]	0,00%	1,52%	0,00%	0,00%	55.570,84 €
Trapianto allogenico	3,09%	4,18%	3,09%	0,00%	83.984,30 €
Chemioterapia + radioterapia[‡]	0,52%	1,14%	0,52%	0,00%	7.434,87 €

Note: *Coincidente con ABVD, braccio di confronto nello studio ECHELON-1. Si assume che la distribuzione dei trattamenti dei pazienti di stadio IV sia uguale alla distribuzione dei pazienti di stadio III e IV. [‡]Per ECHELON, in cui il tasso di utilizzo di ciascun regime chemioterapico non è specificato, è stata applicata una redistribuzione delle market share secondo l'utilizzo riportato da Collins et al. (2018). [§]Brentuximab vedotin (Adcetris®) + 3,5 cicli di DHAP. [¶]Brentuximab vedotin (Adcetris®) + nivolumab. [‡]Costo della radioterapia + costo di 3,5 cicli di DHAP.

A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina, dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; DHAP: dexametasone, citarabina, cisplatino; IGEV: ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina; BeGEV: bendamustina, gemcitabina, vinorelbina; BeEAM: bendamustina, etoposide, citarabina, melfalan; FEAM: fotemustina, etoposide, citarabina, melfalan; TBF: tiotepa, busulfan, fludarabina; BV: brentuximab vedotin (Adcetris®); BEACOPP: bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone; ASCT: trapianto autologo di cellule staminali.

sconto confidenziale di brentuximab vedotin, nivolumab e pembrolizumab. Dati il maggiore utilizzo dell'immunoterapia emerso dai dati *real world* vs ECHELON-1 e la mancanza di informazioni di *real practice* per i pazienti che progrediscono dopo A+AVD in 1L (vista la recente rimborsabilità), a partire dallo *scenario real world* è stato valutato l'impatto di un plausibile aumento dell'utilizzo delle immunoterapie (tra il 10% e il 30%) per i pazienti che hanno assunto A+AVD in 1L. In termini di popolazione, in entrambi gli scenari principali, sono stati variati l'incidenza del cHL, la percentuale di pazienti che necessita di un trattamento 2L+ e il numero medio di trattamenti 2L+ per paziente.

Risultati

Popolazione

In base alle fonti considerate si è stimata un'incidenza nei primi tre anni di commercializzazione di 299 pazienti con cHL CD30+ di stadio IV per il 2021 in Italia (Tab. III). Considerando il tasso di penetrazione di A+AVD, nel mondo futuro i pazienti trattati con A+AVD in 1L saranno 30, 60 e 90 pazienti nel primo, nel secondo e nel terzo anno, rispettivamente. Tenendo in considerazione la percentuale di pazienti che necessitano di almeno un trattamento di 2L+, si prevede che nel mondo futuro il numero di pazienti eleggibili a un trattamento di 2L+ sia di 70, 69 e 67 (Tab. III). La diminuzione del numero di pazienti eleggibili a una linea successiva tra scenario attuale e futuro e nei tre anni di analisi dello scenario futuro è una conseguenza del crescente utilizzo di A+AVD in 1L, trattamento più efficace rispetto allo SoC in termini di

numero pazienti che necessitano di un trattamento successivo. Nel mondo attuale questo numero rimane invece costante e ammonta a 71 pazienti per tutti e tre gli anni (Tab. III).

Impatto sui costi

Nelle Figura 1 sono rappresentati i risultati dell'analisi per i due scenari principali in termini di: spesa totale per le terapie di 2L+, nel mondo attuale e in quello futuro, e differenza di costi tra i due mondi. Nei tre anni in analisi, nei due scenari principali, l'introduzione di A+AVD in 1L è associata a una riduzione dei costi dei trattamenti di 2L+ totale di € 1,74 M nello scenario base e di € 3,09 M nello scenario *real world*. I risparmi annuali crescono all'aumentare dell'utilizzo di A+AVD passando da € 276 mila a € 911 mila nello *scenario base* e da € 496 mila a € 1,60 M nello *scenario real world*.

Analisi di sensibilità

Dall'analisi di sensibilità sul possibile impatto di diversi sconti confidenziali dei trattamenti ad alto costo (Fig. 2) emerge una variazione del risparmio cumulativo che va da -1% (-€ 1,74 M) a -38% (-€ 1,08 M) nello scenario base e dal -5% (-€ 2,93 M) al -58% (-€ 1,29 M) nello scenario *real world*. Il risparmio si riduce al diminuire del costo di acquisizione dei farmaci ad alto costo utilizzati in 2L+, in quanto maggiormente utilizzati dopo una prima linea di SoC che di A+AVD.

Dall'analisi di sensibilità sulle variabili di popolazione (Fig. 3) emerge che un incremento dell'incidenza del cHL in Italia o del numero di trattamenti di 2L+ successivi a SoC in 1L è associato a un incremento del risparmio totale (fino a

TABELLA III - Popolazione Eleggibile

	Mondo attuale			Mondo futuro					
	Trattati con SoC in 1L			Trattati con SoC in 1L			Trattati con A+AVD in 1L		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Pazienti eleggibili al trattamento di 2L	299	299	299	299	299	299	299	299	299
% Pazienti che ricevono 2L+	23,67%	23,67%	23,67%	23,67%	23,67%	23,67%	20,09%	20,09%	20,09%
Quota di mercato	100%	100%	100%	90%	80%	70%	10%	20%	30%
Pazienti che ricevono 2L+, per alternativa	71	71	71	64	57	49	6	12	18

A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; SoC: Standard of Care; 1L: prima linea; 2L: seconda linea.

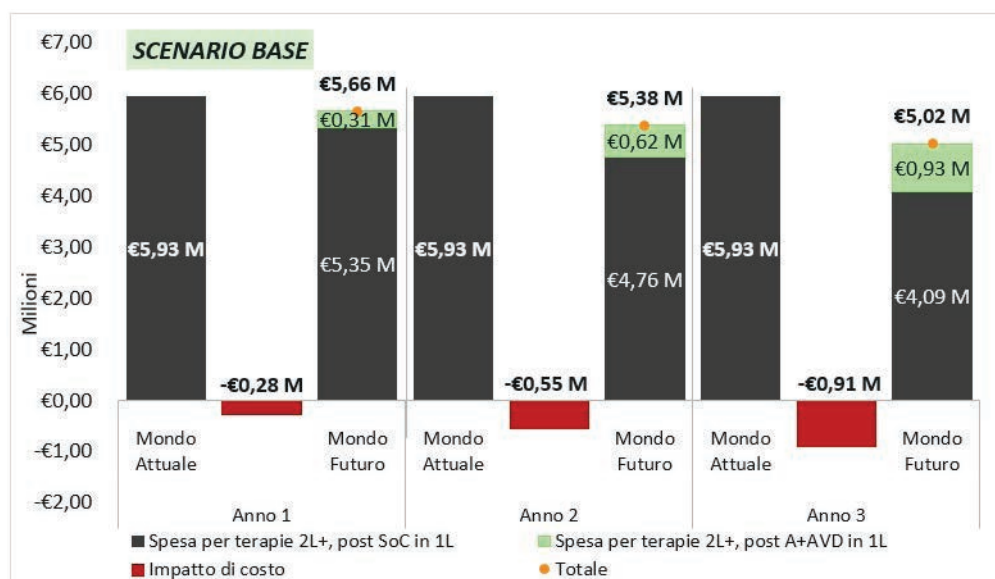
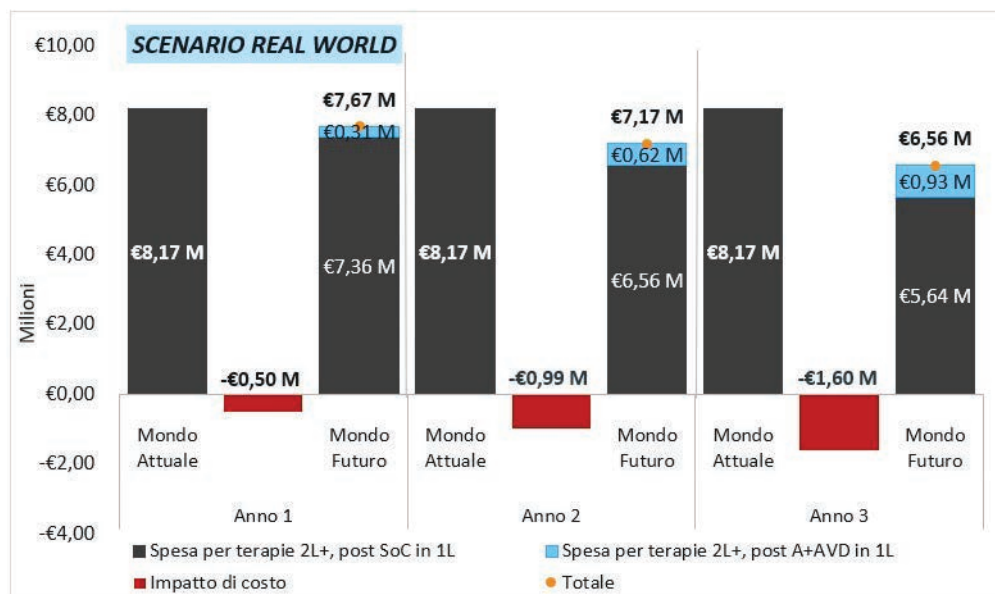


Fig. 1 - Risultati principali dello scenario base e real world. A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; SoC: Standard of Care; 1L: prima linea.



		Sconto nivolumab e pembrolizumab					
		No discount	10%	20%	30%	40%	50%
SCENARIO BASE	Sconto BV	-	-1%	-2%	-3%	-4%	-5%
	No discount	-	-7%	-8%	-9%	-10%	-11%
	10%	-	-13%	-14%	-15%	-16%	-17%
	20%	-	-20%	-21%	-22%	-23%	-24%
	30%	-	-26%	-27%	-28%	-29%	-31%
	40%	-	-33%	-34%	-35%	-36%	-37%
SCENARIO REAL WORLD	Sconto BV	-	-6%	-13%	-19%	-25%	-32%
	No discount	-	-5%	-12%	-18%	-24%	-31%
	10%	-	-11%	-17%	-23%	-30%	-36%
	20%	-	-16%	-22%	-29%	-35%	-41%
	30%	-	-21%	-28%	-34%	-40%	-47%
	40%	-	-27%	-33%	-39%	-46%	-52%

Fig. 2 - Variazione dei risultati nell'analisi di sensibilità sull'impatto di possibili sconti dei trattamenti ad alto costo. BV: *brentuximab vedotin*

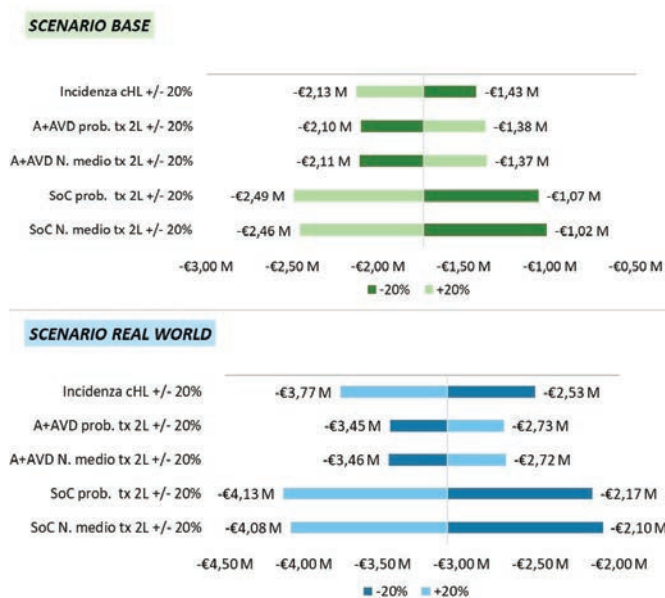


Fig. 3 - Analisi di sensibilità univariate su parametri di popolazione. cHL: Linfoma di Hodgkin classico; A+AVD: *brentuximab vedotin* (*Adcetris*®), *doxorubicina*, *vinblastina* e *dacarbazina*; SoC: *Standard of Care*; 2L: *seconda linea*.

€ 2,46 M nello *scenario base* e fino a € 4,08 M nello *scenario real world*) mentre un aumento del numero di trattamenti di 2L+ successivi ad A+AVD in 1L è associato a una riduzione del risparmio totale (fino a € 1,02 M nello *scenario base* e fino a € 2,10 M nello *scenario real world*).

Dall'analisi sulle market share delle immunoterapie in 2L+ nello *scenario real world* emerge come all'aumentare del loro utilizzo (dall'8,25% dello *scenario base* fino al 30,00%) i risparmi sui costi di 2L+ diminuiscano progressivamente, fino a -€ 2,56 M (-17%).

Discussione

Al meglio delle conoscenze degli Autori, questo è il primo studio sia a livello nazionale che internazionale che stima il

risparmio di 2L+ dei trattamenti associati all'introduzione di A+AVD in 1L per i pazienti con HL di stadio IV non precedentemente trattati.

Dallo studio è emerso che, in linea con l'indicazione autorizzata per i pazienti affetti da cHL di stadio IV CD30+ non precedentemente trattati, l'introduzione di BV in 1L porta a dei potenziali risparmi dei trattamenti di 2L+.

In particolare, nei primi tre anni di commercializzazione, si prevede che l'introduzione del regime A+AVD in 1L sia associata a un risparmio crescente in termini di trattamenti di 2L+ per un impatto di costo complessivo di -€ 1,74 M nello *scenario base* che arriva fino a -€ 3,09 M nello *scenario real world*. I risultati della presente analisi sono dovuti a tre *driver* principali: 1) la percentuale minore di pazienti che ricevono un trattamento di 2L+ dopo essere stati trattati con A+AVD in 1L o SoC (20,09% vs 23,67%); 2) il minor ricorso a trattamenti di 2L+ per i pazienti trattati in 1L con A+AVD (1,47 vs 1,69); 3) la distribuzione delle market share di 2L+ condizionale al trattamento ricevuto in 1L.

Le analisi di sensibilità condotte per fare fronte a queste incertezze mostrano che in tutti gli scenari considerati l'introduzione di A+AVD in 1L porta a un risparmio di spesa per i trattamenti di 2L+ che varia tra € 4,08 M ed € 1,02 M.

Limitazioni

Persistono delle limitazioni ed elementi di incertezza che potrebbero avere un impatto sui risultati.

I risparmi possono essere stati sovra-stimati considerando che la popolazione inclusa nell'analisi è più ampia (CD30+, stadio IV) rispetto a quella per cui il farmaco è attualmente rimborsato in Italia (CD30+, stadio IV e non candidabili al trattamento con bleomicina). Dall'altra parte, le stime di risparmio possono aumentare se si considerano altri vantaggi economici associati all'introduzione di A+AVD in 1L, come per esempio la riduzione di neoplasie secondarie e di eventi avversi in 2L+ (9).

Un'ulteriore fonte di incertezza è associata all'utilizzo dello studio ECHOLON-1 (9) per stimare la distribuzione dei trattamenti di 2L+ nello *scenario di base* e il numero medio per paziente di trattamenti successivi in entrambi gli scenari principali. I dati dello studio clinico sono infatti riferiti ai pazienti CD30+ di stadio III e stadio IV (rispettivamente il 36% e il 64% del campione dello studio) per cui si è assunto che lo SoC di 2L+ dei pazienti di stadio IV sia uguale a quello dei pazienti di stadio III. Tuttavia questa assunzione sembra consistente in quanto i dati di Oncoview, dove la maggior parte del campione è rappresentata da pazienti allo stadio IV, non hanno rivelato differenze nella distribuzione delle terapie successive tra i pazienti allo stadio III e quelli allo stadio IV. Si noti inoltre che non è stato però possibile validare questa assunzione in base alla letteratura pubblicata. Inoltre la reale pratica clinica potrà differire da quella emersa in uno studio svolto in un ambiente controllato, specialmente in un contesto in continua evoluzione come quello relativo al trattamento dei pazienti con cHL. Alla luce di questa limitazione, è stata condotta un'analisi che facesse leva su dati *real word* dove si sono confermati risultati di risparmi sulla spesa dei trattamenti di 2L+ associati all'introduzione di A+AVD in 1L.

Infine, un'ulteriore fonte di incertezza è relativa ai dati di Oncoview utilizzati nello *scenario real world*. In questo caso, è stato assunto che lo SoC di 2L+ dei pazienti CD30+ non sia



differente da quello della totalità dei pazienti di stadio IV, in quanto i dati non sono disponibili per la sotto-popolazione CD30+.

Infine, alcune stime di costi si sono basate sulle tariffe nazionali in vigore nel 2022, che, pur rappresentando la metodologia standard per gli studi di costo (27), potrebbero non riflettere sempre i costi reali (28-30).

Da notare che la generalizzazione dei risultati ad altri paesi è limitata a causa dei diversi costi di acquisizione e delle pratiche cliniche che possono emergere in altri contesti.

Conclusioni

Oltre ai vantaggi clinici legati all'introduzione in prima linea di brentuximab vedotin in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina per il trattamento dei pazienti cHL CD30+ dimostrati dai risultati dello studio di fase III ECHELON-1, il modello mostra anche dei vantaggi economici sul costo delle linee successive. Questo risultato subisce delle variazioni a seconda delle stime di popolazione, degli sconti confidenziali e delle market share considerati, ma il risparmio persiste nei vari scenari esplorati.

Disclosures

Conflict of interest: At the time the study was performed Francesca Fiorentino and Beatrice Canali were employees of IQVIA Italia. Federica Demma and Paola Morelli are employees of Takeda Italia S.p.A. Financial support: This study was supported by a non conditional grant by Takeda Italia S.p.A.

Bibliografia

- Opinto G, Agostinelli C, Ciavarella S, Guarini A, Maiorano E, Ingravallo G. Hodgkin Lymphoma: A Special Microenvironment. *J Clin Med*. 2021;10(20):4665. [CrossRef PubMed](#)
- AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2020. 2020. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol*. 2007;25(4):189-197. [CrossRef PubMed](#)
- Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398(10310):1518-1527. [CrossRef PubMed](#)
- Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida*. Linfomi; 2018.
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: Serie Generale n.223 del 17-09-2021. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Accessed July 2022)
- European Medicines Agency (EMA): CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Adcetris (II-70). 26 March 2020. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e410-e421. [CrossRef PubMed](#)
- Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821. [CrossRef PubMed](#)
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-344. [CrossRef PubMed](#)
- Collins GP, Rueda A, Salles G, von Tresckow B, Zaja F. Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2113-2120. [CrossRef PubMed](#)
- Esquirol A, Pascual MJ, Garcia-Cadenas I, et al. Combining Three Different Pretransplantation Scores Improves Predictive Value in Patients after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Thiotepa, Busulfan, and Fludarabine Conditioning and Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(7):614.e1-614.e8. [CrossRef PubMed](#)
- Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol*. 2019;30(4):612-620. [CrossRef PubMed](#)
- Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(11):1183-1194. [CrossRef PubMed](#)
- Musso M, Scalone R, Marcacci G, et al. Fotemustine plus etoposide, cytarabine and melphalan (FEAM) as a new conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-SCT: a multicenter feasibility study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1147-1153. [CrossRef PubMed](#)
- Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3794-3804. [CrossRef PubMed](#)
- Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35-41. [CrossRef PubMed](#)
- Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2020;4(1):136-140. [CrossRef PubMed](#)
- Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118(12):3419-3425. [CrossRef PubMed](#)
- AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Adcetris. [Online](#) (Accessed July 2022)
- AIFA. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Opdivo. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Keytruda. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013 – Suppl. Ordinario n. 8 – Allegato I. [Online](#) (Accessed July 2022)
- Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chiroli S. Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2015;1:1-16. [Online](#)
- ISTAT. Rivaluta. [Online](#) (Accessed August 2022)
- Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*. 2006;77(1):51-63. [CrossRef PubMed](#)
- Palmieri V, Baldi C, Di Blasi PE, et al. Impact of DRG billing system on health budget consumption in percutaneous treatment of mitral valve regurgitation in heart failure. *J Med Econ*. 2015;18(2):89-95. [CrossRef PubMed](#)
- Filetti S, Ladenson PW, Biffoni M, D'Ambrosio MG, Giacomelli L, Lopatriello S. The true cost of thyroid surgery determined by a micro-costing approach. *Endocrine*. 2017;55(2):519-529. [CrossRef PubMed](#)
- Berto P, Lopatriello S, Aiello A, et al. Cost of laparoscopy and laparotomy in the surgical treatment of colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2012;26(5):1444-1453. [CrossRef PubMed](#)



Costo per responder di vedolizumab e ustekinumab nel trattamento della malattia di Crohn in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con un antagonista del TNF- α in Italia

Roberto Ravasio¹, Raffaella Viti², Antonio Saverio Roscini²

¹HEOR & RWE Lead, Market Access Provider, Milano - Italy

²Takeda Italia S.P.A., Roma - Italy

Cost per responder for vedolizumab and ustekinumab in Crohn's disease patients after failure of TNF- α inhibitors in Italy

Background: The aim of this economic evaluation was to compare the cost per responder between vedolizumab and ustekinumab in patients with Crohn's disease (CD) after failure of tumor necrosis factor- α inhibitors in Italy.

Methods: Clinical efficacy was assessed using the results of an Italian large multicentre observational retrospective cohort study. The aim of the study was to compare the effectiveness of ustekinumab and vedolizumab as second line therapy in Crohn's disease patients in which tumour necrosis factor- α inhibitors failed. Clinical efficacy of vedolizumab and ustekinumab was measured by clinical response and clinical remission. Treatment costs were based on the number of administrations at 26 or 52 weeks. Cost per responder, based on clinical efficacy and clinical response, was used as a cost-effectiveness indicator.

Results: Regardless of the clinical efficacy measure used and the treatment duration considered, the cost per responder was consistently lower for vedolizumab compared with ustekinumab on all clinical measures. Considering the clinical response, the cost per responder at 26 weeks was € 15,640 for vedolizumab and € 23,667 for ustekinumab and at 52 weeks was € 23,927 for vedolizumab and € 30,820 for ustekinumab. Considering the clinical remission, the cost per responder at 26 weeks was € 22,832 for vedolizumab and € 33,786 for ustekinumab and at 52 weeks was € 29,488 for vedolizumab and € 46,847 for ustekinumab. Sensitivity analysis confirmed the validity of results.

Conclusion: These results suggest that vedolizumab is a cost-effective option compared with ustekinumab from the perspective of the Italian health service in patients with CD after failure of TNF- α inhibitors.

Keywords: Cost per responder, Crohn's disease, Italian NHS, TNF- α inhibitors, Ustekinumab, Vedolizumab

Introduzione

La malattia di Crohn (*Crohn's disease*, CD) è una patologia infiammatoria cronica dell'intestino caratterizzata da un accumulo progressivo di danno d'organo (per esempio, ascessi, fistole e stenosi) e spesso associata a sintomi sistemici (fino al 40% dei pazienti) (1).

La disponibilità di adeguati trattamenti farmacologici è fondamentale per ridurre significativamente i sintomi e raggiungere una remissione nel lungo termine (2). La terapia convenzionale (*conventional therapy*, CT) somministrata nella gestione del paziente con CD attiva è rappresentata dagli aminosalicilati, dai glucocorticoidi, dai farmaci immunomodulatori e dagli antibiotici (3). Nell'ultimo decennio il trattamento farmacologico della CD è cambiato con l'impiego delle terapie biologiche (4,5). L'uso dei farmaci biologici è principalmente raccomandato nei pazienti che non possono utilizzare lo SoC a causa di intolleranza, mancata risposta o controindicazioni. Gli inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) vengono considerati la terapia biologica di prima linea per la gestione della CD da moderata a grave refrattaria allo SoC e hanno rappresentato per diversi anni il pilastro del trattamento biologico di questa patologia (1,6). Nonostante l'eccellente efficacia complessiva degli inibitori del TNF- α , circa un terzo dei pazienti non risponde alla terapia di induzione e,

Received: November 3, 2022

Accepted: December 7, 2022

Published online: January 16, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio
Market Access Provider Srl
Via Vincenzo Monti 3
20123, Milano - Italy
ravasio@maprovider.com



tra i pazienti che rispondono, fino al 45% perde progressivamente la risposta nel corso del tempo (7,8).

Negli ultimi anni per il trattamento della CD da moderata a grave sono stati approvati nuovi farmaci biologici, tra cui vedolizumab (VDZ) e ustekinumab (UST) (9,10). Vedolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato della classe delle IgG₁ che si lega in modo specifico all'integrina $\alpha 4\beta 7$, espressa in modo preferenziale sui linfociti intestinali (*gut-homing*) T helper (11). Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano, che lega l'interleuchina (IL)-12/23 (12). In Italia questi farmaci biologici vengono solitamente posizionati dopo il fallimento della terapia con inibitori del TNF- α nel trattamento della CD da moderata a grave.

All'interno del sistema salute, dove uno dei principali obiettivi è il contenimento/efficientamento della spesa farmaceutica, il differente meccanismo d'azione, l'efficacia variabile e il corrispondente costo di trattamento determinano, sia per il clinico sia per il decisore, la necessità di un confronto di costo-efficacia tra ustekinumab e vedolizumab per stimarne l'effettivo "value for money" nel trattamento della CD dopo il fallimento degli inibitori del TNF- α .

Obiettivo

La presente valutazione economica è stata condotta con l'obiettivo di stimare, sulla base dei risultati clinici di uno studio osservazionale, retrospettivo e multicentrico condotto in Italia (13), il costo per responder di vedolizumab e di ustekinumab nel trattamento della malattia di Crohn in fase attiva da moderata a severa nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con uno o più inibitori del TNF- α .

Metodi

Premessa

L'analisi è stata sviluppata in ambiente Microsoft® Excel®. In linea con i *timepoint* adottati nello studio osservazionale (13), il costo di trattamento associato a vedolizumab e a ustekinumab è stato calcolato considerando due differenti orizzonti temporali: 26 e 52 settimane. Il costo per responder, basato sulla remissione clinica e sulla risposta clinica, di vedolizumab e di ustekinumab è stato quindi calcolato dividendo il corrispondente costo totale di trattamento a 26 o a 52 settimane per gli *endpoint* clinici (remissione e risposta) valutati nello studio osservazionale (13).

Popolazione

In linea con la popolazione dello studio osservazionale (13), l'analisi di costo per responder ha considerato i pazienti con una diagnosi confermata di CD da almeno 3 mesi, con fallimento (primario o secondario) o con intolleranza a uno o più inibitori del TNF- α secondo le attuali Linee Guida dell'*European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) (6) e con indicazione a una seconda terapia biologica con vedolizumab o ustekinumab per malattia luminale.

Studio osservazionale

Gli *endpoint* clinici (remissione clinica e risposta clinica) considerati nell'analisi di costo per responder riflettono i

risultati dello studio osservazionale, retrospettivo, di coorte, condotto in 20 centri italiani di riferimento per il trattamento delle IBD a nome del gruppo italiano per lo studio delle malattie infiammatorie intestinali (IG-IBD) (13).

Complessivamente lo studio osservazionale ha seguito nel tempo 470 pazienti, di cui 231 (49,1%) trattati con vedolizumab e 239 (50,9%) trattati con ustekinumab. Le caratteristiche al basale dei pazienti sono risultate simili tra i due gruppi, fatta eccezione per l'età mediana (UST: 41 anni; VDZ: 47 anni; $p = 0,0004$), l'età mediana alla diagnosi (UST: 26 anni; VDZ: 32 anni; $p < 0,0001$), le manifestazioni extraintestinali (UST: 42,7%, VDZ: 10,3%; $p = 0,001$) e l'uso di steroidi (UST: 31,4%, VDZ: 49,4%; $p < 0,0001$) (Tab. I).

La Tabella II riporta invece il dettaglio degli *endpoint* clinici a 26 e a 52 settimane di trattamento considerati nella presente analisi: i) la percentuale di pazienti con risposta clinica a 26 e a 52 settimane, definita come la riduzione di HBI (*Harvey Bradshaw Index*) ≥ 3 punti rispetto al basale o HBI < 5 se HBI ≤ 7 al basale, e ii) la percentuale di pazienti con remissione a 26 e a 52 settimane, definita con punteggio HBI ≤ 4 . Di questi *endpoint*, la percentuale di remissione a 52 settimane determina una differenza statisticamente significativa a vantaggio di vedolizumab, mentre la maggiore efficacia di vedolizumab valutata dagli altri *endpoint* rispetto a ustekinumab non è risultata statisticamente significativa.

Orizzonte temporale

Il calcolo del costo per responder è stato effettuato considerando due differenti orizzonti temporali, 26 e 52 settimane di trattamento, che corrispondono ai *timepoint* di osservazione considerati nello studio osservazionale (13). Si ritiene che tali orizzonti temporali, soprattutto quello a 52 settimane, siano idonei a rilevare, tra vedolizumab e ustekinumab, eventuali differenze in termini sia di efficacia (risposta e remissione) sia di costo di trattamento.

Prospettiva di analisi

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) considerando il costo di acquisto della terapia farmacologica (vedolizumab o ustekinumab) e il relativo costo di somministrazione. Il costo della TC, costituito da immunomodulatori e da steroidi, non è stato incluso nell'analisi in quanto lo studio osservazionale non ha riportato il dettaglio di tali consumi associati alla terapia biologica nelle 26 o nelle 52 settimane di trattamento (13). L'esclusione di tali farmaci non dovrebbe però aver determinato differenze incrementali significative nei costi di trattamento complessivi associati a ustekinumab e a vedolizumab o aver favorito quest'ultimo. Tale assunzione troverebbe riscontro in alcuni dei dati raccolti dallo studio osservazionale (13). Entrambe le coorti, infatti, mostrano una sovrapponibile e bassa percentuale di utilizzo al basale di immunomodulatori (UST: 9,6%; VDZ: 9,5%; $p = 0,971$), mentre a 52 settimane i pazienti trattati con vedolizumab evidenziano una maggiore percentuale di pazienti in remissione liberi da steroidi (UST: 40,6%, VDZ: 51,1%; $p = 0,038$) (13).

Nella valutazione non è stato incluso alcun costo per la gestione di eventi avversi gravi poiché, alla luce del profilo

TABELLA I - Caratteristiche dei pazienti al basale (13)

Parametri	Vedolizumab (n = 231)			Ustekinumab (n = 239)			p
	Mediana	IQR		Mediana	IQR		
Età	47	37	59	41	32,5	42	0,0004
Età alla diagnosi	32	23	44,75	26	19	35	<0,0001
HBI al baseline	8	7	10	8	7	10	0,053
Durata della malattia	11	7	17	12	6	20	0,882
	N	%		N	%		p
Sesso (Maschio)	122	52,8%		129	54,0%		0,801
Appendicectomia	53	22,9%		77	32,2%		0,046
Fumo	149	64,5%		152	64,4%		0,205
Storia familiare	20	8,7%		24	10,1%		0,607
Manifestazioni extra intestinali	66	28,6%		102	42,7%		0,001
Comportamento della malattia							0,141
B1	85	37,0%		80	33,5%		
B2	112	48,7%		107	44,8%		
B3	34	14,8%		52	21,8%		
Localizzazione della malattia							0,099
L1	75	32,6%		95	39,7%		
L2	36	15,7%		24	10,0%		
L3	120	52,2%		120	50,2%		
Tratti digerenti superiori (L4)	17	7,4%		15	6,3%		0,641
Storia di malattia perianale	21	9,1%		21	8,8%		0,908
Precedente uso di TNF- α							0,752
Infliximab	48	20,8%		44	18,4%		
Adalimumab	90	39,0%		92	38,5%		
Entrambi	93	40,3%		103	43,1%		
Motivo dell'interruzione di TNF- α							0,565
Fallimento primario	23	10,0%		22	9,2%		
Fallimento secondario	148	64,1%		164	68,6%		
Intolleranza	60	26,0%		53	22,2%		
Precedente resezione dell'intestino	75	32,5%		90	37,7%		0,293
Steroidi al basale	114	49,4%		75	31,4%		<0,0001
Immunomodulatori al basale	22	9,5%		23	9,6%		0,971

TABELLA II - Endpoint clinici utilizzati nel calcolo del costo per responder (13)

Endpoint	Vedolizumab	Ustekinumab	Delta	p
	(n = 231)	(n = 239)		
26 settimane				
– risposta clinica	65,4%	60,1%	5,3%	n.s.
– remissione	44,8%	42,1%	2,7%	n.s.
52 settimane				
– risposta clinica	68,4%	64,6%	3,8%	n.s.
– remissione	55,5%	42,5%	13,0%	p = 0,010

n.s. = non significativo.

di sicurezza indagato dallo studio osservazionale (13), non sono emerse differenze significative tali da influenzare l'analisi del costo per responder. Solo due eventi avversi gravi hanno richiesto il ricovero ospedaliero: uno per ustekinumab a causa dello sviluppo di un ascesso addominale e uno per vedolizumab per sepsi da infezione del catetere venoso centrale (13).

Nell'analisi del caso base non è stato considerato l'effetto determinato dalla *dose escalation* sul costo di trattamento di vedolizumab e di ustekinumab rilevato dallo studio osservazionale (13) in quanto non sono emerse differenze significative né a 26 (UST: 16,3%, VDZ: 17,7%) né a 52 settimane di trattamento (UST: 22,4%, VDZ: 22,2%). Tale effetto è stato però valutato nell'analisi di sensibilità.

Infine, dal momento che in letteratura non sono presenti analisi economiche che, nel trattamento della CD, abbiano stimato i consumi e i costi associati all'attività di monitoraggio, tale voce di costo è stata esclusa dall'analisi assumendo l'assenza di costi differenziali tra le due alternative.

Regime posologico

I regimi posologici utilizzati nell'analisi di costo per responder riflettono quanto adottato nello studio osservazionale (13) e riportato nei rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto (RCP) (11,12). Il regime posologico di vedolizumab prevede la somministrazione di 300 mg, mediante infusione endovenosa (ev), alla settimana 0, 2 e 6 (induzione), seguita dalla somministrazione di 300 mg, sempre mediante infusione ev, ogni otto settimane (mantenimento) (11). In presenza di una riduzione della risposta, alcuni pazienti potrebbero trarre beneficio da un aumento della frequenza di somministrazione di vedolizumab 300 mg per via ev ogni 4 settimane (*dose escalation*) (11). Il regime posologico utilizzato per ustekinumab prevede, invece, la somministrazione di 6 mg/kg, mediante infusione ev, alla settimana 0 (induzione), seguita dalla somministrazione di 90 mg, tramite iniezione sottocute (sc), ogni dodici settimane (mantenimento) (12). I pazienti che non hanno risposto alla dose ogni 12 settimane possono beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 settimane (*dose escalation*) (12). La Tabella III riporta il dettaglio del regime

posologico e il numero di unità (flaconcini/siringhe) somministrate a 26 e a 52 settimane per i pazienti trattati con vedolizumab o ustekinumab.

Dal momento che lo studio osservazionale (13) non riporta il peso medio dei pazienti e dal momento che il dosaggio della formulazione ev (induzione) di ustekinumab è peso dipendente, per stimarne il relativo costo di trattamento è stata assunta una posologia di riferimento di 390 mg (3 flaconcini da 130 mg ciascuno). Si ritiene che tale posologia, riferita a un paziente con un peso medio corporeo maggiore di 55 kg e inferiore o uguale a 85 kg (12), ricopra la maggior parte della casistica trattata nella pratica clinica.

Costo di acquisizione dei medicinali considerati

Sia per vedolizumab sia per ustekinumab (ev o sc) è stato considerato il prezzo ex-factory al netto degli sconti temporanei di legge (Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n° 156 del 7 luglio 2006 e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU n° 57 del 9 marzo 2007 e proroghe). Per vedolizumab è stato considerato un prezzo di € 2.036,04 per la confezione da 1 flaconcino da 300 mg, mentre per ustekinumab è stato considerato un prezzo di € 2.842,88 sia per la confezione da 1 flaconcino (ev) da 130 mg sia per la confezione da 1 siringa (sc) da 90 mg. La Tabella III riporta il dettaglio del costo a 26 e a 52 settimane di trattamento associato ai due farmaci biologici.

TABELLA III - Regime posologico e costo di trattamento a 26 e a 52 settimane

Farmaco	Regime posologico	Numero somministrazioni	Numero unità	Costo di trattamento
26 settimane di trattamento				
Vedolizumab	Il regime posologico raccomandato è di 300 mg da somministrare mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane e successivamente ogni otto settimane	5	5	€ 10.180,20
Ustekinumab	Il trattamento deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa in base al peso corporeo. La soluzione per infusione deve essere composta dal numero di flaconcini di STELARA 130 mg così specificato: i) ≤ 55 kg 260 mg 2 flaconcini, ii) da > 55 kg a ≤ 85 kg 390 mg 3 flaconcini, iii) > 85 kg 520 mg 4 flaconcini	1	3	€ 14.214,38
	La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg (sc) deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose endovenosa. Dopo questa, si consiglia la dose ogni 12 settimane	2	2	€ 14.214,38
52 settimane di trattamento				
Vedolizumab	Il regime posologico raccomandato è di 300 mg da somministrare mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane e successivamente ogni otto settimane	8	8	€ 16.288,32
Ustekinumab	Il trattamento deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa in base al peso corporeo. La soluzione per infusione deve essere composta dal numero di flaconcini di STELARA 130 mg così specificato: i) ≤ 55 kg 260 mg 2 flaconcini, ii) da > 55 kg a ≤ 85 kg 390 mg 3 flaconcini, iii) > 85 kg 520 mg 4 flaconcini	1	3	€ 19.900,13
	La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg (sc) deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose endovenosa. Dopo questa, si consiglia la dose ogni 12 settimane	4	4	€ 19.900,13

Costo della somministrazione

Nell’analisi di costo per responder è stato ipotizzato che la somministrazione sc non determini alcun costo, in quanto si è assunto che i farmaci vengano auto somministrati dal paziente o dal caregiver. Differentemente, la somministrazione endovenosa (ev) è stata valorizzata considerando come proxy la tariffa ambulatoriale di € 9,71 rimborsata dal SSN (14).

Analisi di sensibilità

Dato che i risultati del caso base potrebbero non riflettere l’attuale prezzo di vedolizumab e di ustekinumab, in quanto ai rispettivi costi di trattamento potrebbero essere praticati degli sconti aggiuntivi, è stata condotta un’analisi di scenario per valutare l’impatto che diverse ipotesi di sconto potrebbero determinare sul calcolo del costo per responder. È stato quindi ipotizzato che, per entrambi i farmaci, il prezzo possa variare applicando uno sconto compreso tra lo 0% e il 30%. L’analisi di scenario, tramite una serie di Tabelle a matrice, mostra tutti i possibili confronti dei valori di costo per responder a 26 e a 52 settimane di vedolizumab e di ustekinumab ricalcolati per ogni endpoint considerato.

Nonostante i risultati dello studio osservazionale (13) non abbiano identificato significative differenze in termini di dose escalation tra vedolizumab e ustekinumab, è stata condotta un’analisi di sensibilità per valutarne l’effetto sui risultati del caso base. Sono stati quindi ricalcolati i costi per responder a 26 e a 52 settimane di vedolizumab e ustekinumab, applicando le rispettive percentuali di dose escalation a 26 (UST: 16,3%, VDZ: 17,7%) e a 52 settimane (UST: 22,4%, VDZ: 22,2%).

Risultati

Costo per responder a 26 e a 52 settimane

La Figura 1 e la Tabella IV riportano il costo per responder a 26 settimane di trattamento con vedolizumab o con ustekinumab calcolato rispetto alla risposta e alla remissione. In entrambi i confronti vedolizumab determina il minor costo per responder con una differenza rispetto a ustekinumab di € 8.027, se consideriamo come endpoint la risposta, e di € 10.954, se invece consideriamo come endpoint la remissione.

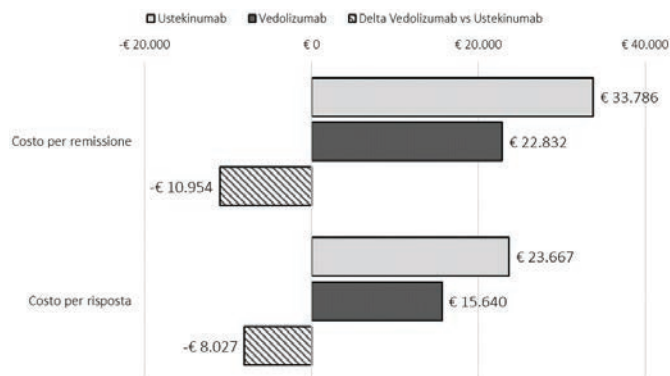


Fig. 1 - Costo per responder a 26 settimane: risposta e remissione.

TABELLA IV - Risultati: costo per responder a 26 e a 52 settimane

	Vedolizumab (n = 231)	Ustekinumab (n = 239)	Delta
Costo per responder a 26 settimane			
– risposta clinica	€ 17.640	€ 23.667	-€ 8.027
– remissione	€ 22.832	€ 33.786	-€ 10.954
Costo per responder a 52 settimane			
– risposta clinica	€ 23.927	€ 30.820	-€ 6.893
– remissione	€ 29.488	€ 46.847	-€ 17.358

La Figura 2 e la Tabella IV illustrano i risultati del costo per responder calcolato sempre rispetto a risposta e remissione, ma considerando un orizzonte temporale di 52 settimane. Anche in questo caso, in entrambi i confronti, vedolizumab presenta un costo per responder inferiore a quello associato a ustekinumab, con una differenza di € 6.893, se consideriamo come endpoint la risposta, e di € 17.358, se invece consideriamo come endpoint la remissione.

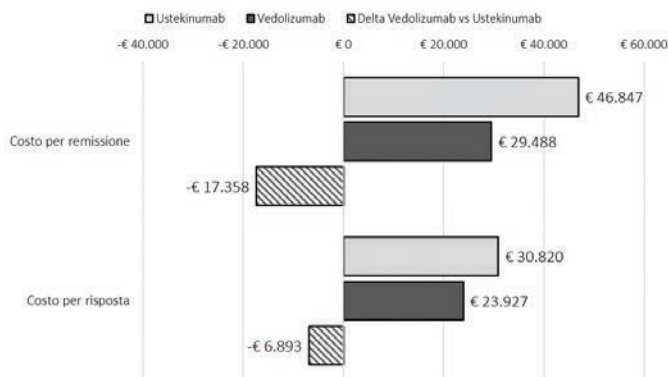


Fig. 2 - Costo per responder a 52 settimane: risposta e remissione clinica.

Analisi di sensibilità

Le Tabelle a matrice V-VIII mostrano i risultati dell’analisi di scenario condotta per stimare l’impatto che uno sconto compreso tra lo 0% e il 30% applicato al costo di trattamento di vedolizumab e di ustekinumab potrebbe determinare sui risultati espressi in termini di costo per responder. Considerando come endpoint la risposta e tutte le possibili combinazioni di sconto, a 26 e a 52 settimane di trattamento la probabilità che il costo per responder di vedolizumab sia inferiore a quello di ustekinumab è del 100% (Tab. V) e del 95,2% (Tab. VI), rispettivamente. Considerando invece come endpoint la remissione e tutte le possibili combinazioni di sconto, indipendentemente dal timepoint (26 o 52 settimane di trattamento) considerato, la probabilità che il costo per responder di vedolizumab sia inferiore a quello di ustekinumab è sempre del 100% (Tabb. VII, VIII).



TABELLA V - Analisi di scenario *endpoint* risposta: costo per responder a 26 settimane

Sconto % vedolizumab	Sconto % ustekinumab																																
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
	Costo per responder (€)	23.667	23.431	23.194	22.958	22.721	22.485	22.248	22.012	21.775	21.539	21.302	21.066	20.829	20.593	20.356	20.120	19.883	19.647	19.410	19.174	18.937	18.701	18.464	18.228	17.991	17.755	17.518	17.282	17.045	16.809	16.572	
0	15.640																																
1	15.485																																
2	15.329																																
3	15.173																																
4	15.018																																
5	14.862																																
6	14.706																																
7	14.551																																
8	14.395																																
9	14.239																																
10	14.084																																
11	13.928																																
12	13.772																																
13	13.617																																
14	13.461																																
15	13.305																																
16	13.150																																
17	12.994																																
18	12.838																																
19	12.683																																
20	12.527																																
21	12.371																																
22	12.216																																
23	12.060																																
24	11.904																																
25	11.749																																
26	11.593																																
27	11.437																																
28	11.282																																
29	11.126																																
30	10.970																																

Legenda: grigio = costo per responder di vedolizumab < costo per responder di ustekinumab; rosso = costo per responder di vedolizumab > costo per responder di ustekinumab.

TABELLA VI - Analisi di scenario *endpoint* risposta: costo per responder a 52 settimane

Sconto % vedolizumab	Sconto % ustekinumab																																	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
	Costo per responder (€)	30.820	30.512	30.204	29.896	29.588	29.280	28.972	28.664	28.356	28.048	27.740	27.432	27.124	26.816	26.507	26.199	25.891	25.583	25.275	24.967	24.659	24.351	24.043	23.735	23.427	23.119	22.811	22.503	22.195	21.887	21.579		
0	23.927																																	
1	23.689																																	
2	23.451																																	
3	23.213																																	
4	22.974																																	
5	22.736																																	
6	22.498																																	
7	22.260																																	
8	22.022																																	
9	21.784																																	
10	21.546																																	
11	21.307																																	
12	21.069																																	
13	20.831																																	
14	20.593																																	
15	20.355																																	
16	20.117																																	
17	19.879																																	
18	19.641																																	
19	19.402																																	
20	19.164																																	
21	18.926																																	
22	18.688																																	
23	18.450																																	
24	18.212																																	
25	17.974																																	
26	17.735																																	
27	17.497																																	
28	17.259																																	
29	17.021																																	
30	16.783																																	

Legenda: grigio = costo per responder di vedolizumab < costo per responder di ustekinumab; rosso = costo per responder di vedolizumab > costo per responder di ustekinumab.



TABELLA VII - Analisi di scenario *endpoint* remissione: costo per responder a 26 settimane

		Sconto % ustekinumab	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
Sconto % vedolizumab	Costo per responder (€)	33.786	33.449	33.111	32.774	32.436	32.098	31.761	31.423	31.085	30.748	30.410	30.072	29.735	29.397	29.060	28.722	28.384	28.047	27.709	27.371	27.034	26.696	26.358	26.021	25.683	25.346	25.008	24.670	24.333	23.995	23.657			
0	22.832																																		
1	22.605																																		
2	22.378																																		
3	22.150																																		
4	21.923																																		
5	21.696																																		
6	21.469																																		
7	21.241																																		
8	21.014																																		
9	20.787																																		
10	20.560																																		
11	20.332																																		
12	20.105																																		
13	19.878																																		
14	19.651																																		
15	19.423																																		
16	19.196																																		
17	18.969																																		
18	18.742																																		
19	18.515																																		
20	18.287																																		
21	18.060																																		
22	17.833																																		
23	17.606																																		
24	17.378																																		
25	17.151																																		
26	16.924																																		
27	16.697																																		
28	16.469																																		
29	16.242																																		
30	16.015																																		

Legenda: grigio = costo per responder di vedolizumab < costo per responder di ustekinumab; rosso = costo per responder di vedolizumab > costo per responder di ustekinumab.

TABELLA VIII - Analisi di scenario *endpoint* remissione: costo per responder a 52 settimane

		Sconto % ustekinumab	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30			
Sconto % vedolizumab	Costo per responder (€)	46.847	46.378	45.910	45.442	44.974	44.505	44.037	43.569	43.101	42.633	42.164	41.696	41.228	40.760	40.291	39.823	39.355	38.887	38.418	37.950	37.482	37.014	36.545	36.077	35.609	35.141	34.672	34.204	33.736	33.268	32.800				
0	29.488																																			
1	29.195																																			
2	28.901																																			
3	28.608																																			
4	28.314																																			
5	28.021																																			
6	27.727																																			
7	27.434																																			
8	27.140																																			
9	26.847																																			
10	26.553																																			
11	26.260																																			
12	25.966																																			
13	25.673																																			
14	25.380																																			
15	25.086																																			
16	24.793																																			
17	24.499																																			
18	24.206																																			
19	23.912																																			
20	23.619																																			
21	23.325																																			
22	23.032																																			
23	22.738																																			
24	22.445																																			
25	22.151																																			
26	21.858																																			
27	21.564																																			
28	21.271																																			
29	20.977																																			
30	20.684																																			

Legenda: grigio = costo per responder di vedolizumab < costo per responder di ustekinumab; rosso = costo per responder di vedolizumab > costo per responder di ustekinumab.



Nella Tabella IX sono infine riportati i risultati dell'analisi di sensibilità nella quale, rispetto al caso base, è stato corretto per le rispettive percentuali di *dose escalation* il costo di trattamento di vedolizumab e ustekinumab a 26 e a 52 settimane. A prescindere dall'*endpoint* (risposta o remissione clinica) e dal *timepoint* (26 o 52 settimane di trattamento) considerati, vedolizumab evidenzia sempre il minor costo per responder rispetto a ustekinumab.

TABELLA IX - Analisi di sensibilità: dose escalation a 26 e a 52 settimane

	Vedolizumab (n = 231)	Ustekinumab (n = 239)	Delta
Costo per responder a 26 settimane			
– risposta clinica	€ 17.293	€ 24.438	–€ 7.145
– remissione	€ 25.245	€ 34.887	–€ 9.642
Costo per responder a 52 settimane			
– risposta clinica	€ 27.892	€ 32.792	–€ 4.900
– remissione	€ 34.375	€ 49.843	–€ 15.469

Discussione

La presente analisi di costo per responder è stata condotta con l'obiettivo di pesare i benefici clinici e i costi di trattamento associati all'utilizzo di vedolizumab o di ustekinumab nel trattamento della malattia di Crohn in fase attiva da moderata a severa nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con uno o più inibitori TNF- α .

Il calcolo del costo per responder di vedolizumab e ustekinumab è stato effettuato usando come base clinica i risultati raccolti nello studio osservazionale, retrospettivo, multicentrico promosso dal gruppo IG-IBD (13). La disponibilità di un confronto diretto costituisce un punto di forza della presente analisi, soprattutto se si considera che tale studio ha raccolto dati di *real world evidence* (RWE) idonei a descrivere la pratica clinica italiana nel trattamento della CD e offre una solida base per stimare l'effettivo "*value for money*" di un trattamento farmacologico. Studi *post marketing* o di fase IV vengono, infatti, condotti per verificare che quanto conseguito negli studi clinici randomizzati sia effettivamente riproducibile nella pratica clinica.

Vedolizumab determina in ogni confronto il minor costo per risposta o per remissione rispetto a ustekinumab, indipendentemente dal *timepoint* (26 e 52 settimane) considerato. Un eventuale limite dell'analisi qui proposta potrebbe risiedere nei *timepoint* considerati, poiché, data la natura cronica della malattia e della sua terapia a lungo termine, *endpoint* clinici (remissione clinica e risposta clinica) a due anni o più avrebbero sicuramente dato maggior valore all'analisi. Ciò però non è stato possibile, in quanto la presente

valutazione economica si è basata sui *timepoint* adottati dallo studio osservazionale (13) e attualmente non sono disponibili altri studi osservazionali caratterizzati da orizzonti temporali maggiori.

Purtroppo, non è stato possibile confrontare questi risultati con quanto pubblicato in letteratura, poiché a oggi non sono presenti valutazioni economiche che abbiano adottato la stessa metodologia di analisi. Sono, invece, presenti analisi di costo-efficacia che hanno considerato vedolizumab nel trattamento della CD. Lo studio condotto da Erim et al. (15) ha avuto come obiettivo la stima dei benefici e dei costi incrementali associati all'uso di vedolizumab in pazienti non responder ad adalimumab. Gli Autori hanno osservato come dopo un anno di trattamento con vedolizumab si sia ridotto del 10% il costo medio per paziente e sia aumentato fino a due mesi il tempo medio trascorso in remissione o in malattia lieve. Un successivo studio condotto da Holko et al. (3) ha valutato il rapporto costo-efficacia del trattamento della CD sia con vedolizumab sia con ustekinumab dopo il fallimento della terapia con inibitori del TNF- α . Gli Autori affermano come il trattamento con ustekinumab o con vedolizumab dopo il fallimento della terapia con inibitori del TNF- α sia costo-efficace e come la sostituzione dell'inibitore del TNF- α di seconda linea con ustekinumab o vedolizumab costituisca un fattore in grado di influenzare positivamente il rapporto costo-efficacia. Infine, un più recente studio (Zhou et al. (16)) ha confrontato il rapporto costo-efficacia di vedolizumab rispetto a quello della terapia convenzionale nei pazienti con CD attiva da moderata a grave in Cina. Secondo i risultati dello studio vedolizumab costituisce un'opzione economicamente vantaggiosa nel trattamento di questi pazienti, considerando sia la popolazione TNF- α naïve sia quella che ha fallito almeno un inibitore del TNF- α .

L'analisi di scenario è stata condotta per validare la dimensione economica del confronto tra vedolizumab e ustekinumab (costo per responder), valutando l'impatto di eventuali scontistiche applicate ai rispettivi prezzi di acquisto considerati nel caso base. È stata quindi adottata per entrambi i farmaci biologici una scontistica compresa tra lo 0% e il 30%, in funzione della quale, attraverso la predisposizione di una serie di Tabelle a matrice, sono state valutate tutte le possibili combinazioni del costo per responder per gli *endpoint* e i *timepoint* considerati nel caso base. Considerando come *endpoint* la risposta e tutte le possibili combinazioni di sconto, a 26 e a 52 settimane di trattamento la probabilità che il costo per responder di vedolizumab sia inferiore a quello di ustekinumab è del 100% e del 95,2%, rispettivamente. Considerando invece la remissione come *endpoint* e tutte le possibili combinazioni di sconto, sia a 26 che a 52 settimane, la probabilità che il costo per responder di vedolizumab sia inferiore a quello di ustekinumab è sempre del 100%. Quindi, anche a fronte di significative riduzioni del prezzo di ustekinumab, vedolizumab rimarrebbe l'alternativa costo-efficace.

Nell'analisi sono stati inclusi i costi di somministrazione per pesare l'impatto economico delle differenti vie di somministrazione adottate nella fase di mantenimento: infusione ev per vedolizumab e iniezione sc per ustekinumab.

Dal momento che si è associato un costo pari a zero per l'iniezione sc, assumendo che il farmaco venga auto somministrato dal paziente o dal caregiver, l'inclusione dei costi di somministrazione ha determinato un minimo incremento del costo di trattamento per vedolizumab, incremento che però non ha influenzato i risultati dell'analisi.

Il costo della terapia convenzionale, costituita da immunomodulatori e da steroidi, non è stato incluso nell'analisi in quanto lo studio osservazionale (13) non ha riportato il dettaglio dei consumi associati alla terapia biologica a 26 o a 52 settimane di trattamento. Si ritiene che l'esclusione di tali farmaci non dovrebbe aver determinato significative differenze incrementalmente nei costi di trattamento complessivi associati a ustekinumab e a vedolizumab o quantomeno aver favorito quest'ultimo. Entrambe le coorti, infatti, mostrano una sovrapponibile e bassa percentuale di utilizzo al basale di immunomodulatori (UST: 9,6%; VDZ: 9,5%; $p = 0,971$), mentre a 52 settimane i pazienti trattati con vedolizumab evidenziano una maggiore percentuale di pazienti in remissione liberi da steroidi (UST: 40,6%, VDZ: 51,1%; $p = 0,038$) (13).

Nella valutazione non è stato incluso alcun costo per la gestione di eventi avversi gravi poiché, alla luce del profilo di sicurezza indagato dallo studio osservazionale (13), non sono emerse differenze significative tali da influenzare, anche minimamente, l'analisi del costo per responder.

Un eventuale successivo limite dell'analisi risiede nell'aver escluso dal conteggio i costi di eventuali visite specialistiche e dello screening/monitoraggio di laboratorio. Tuttavia, riteniamo che sia ragionevole supporre che questi costi siano abbastanza simili tra i due trattamenti considerati e quindi non influenti sui risultati dell'analisi.

L'analisi di sensibilità ha infine evidenziato che, anche quando il costo di trattamento viene corretto con le percentuali di *dose escalation*, vedolizumab mostra sempre il minor costo per responder rispetto a ustekinumab.

Conclusioni

Nella prospettiva del SSN, i risultati di quest'analisi identificano in vedolizumab un'opzione terapeutica costo-efficace, se confrontata con ustekinumab, nel trattamento a 26 e a 52 settimane della malattia di Crohn in fase attiva da moderata a grave in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con uno o più inibitori del TNF- α .

Disclosures

Conflict of interest: RR has no financial interests to disclose in connection with this study. RV and ASR are employed by Takeda Italia S.p.A.

Financial support: This research was supported by Takeda Italia S.p.A. The Authors thank Paola Raimondo for her contribution in validating the analysis and writing the manuscript. The medical writing was supported by Takeda Italia S.p.A.

Bibliografia

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. [CrossRef PubMed](#)
2. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27. [CrossRef PubMed](#)
3. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):853-865. [CrossRef PubMed](#)
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338. [CrossRef PubMed](#)
5. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. [CrossRef PubMed](#)
6. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: medical Treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4-22. [CrossRef PubMed](#)
7. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):674-684. [CrossRef PubMed](#)
8. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):760-767. [CrossRef PubMed](#)
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721. [CrossRef PubMed](#)
10. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-1528. [CrossRef PubMed](#)
11. Vedolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile a: [Online](#)
12. Ustekinumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile a: [Online](#)
13. Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, et al; IG-IBD. An objective comparison of vedolizumab and ustekinumab effectiveness in Crohn's disease patients' failure to TNF-alpha inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1279-1287. [CrossRef PubMed](#)
14. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 23 del 28 gennaio 2013 – Serie generale. [Online](#) (Accessed October 2022).
15. Erim DO, Mahendraratnam N, Okafor PN, Wheeler SB. The value of vedolizumab as rescue therapy in moderate-severe Crohn's disease patients with adalimumab non-response in the USA. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(8):669-675. [CrossRef PubMed](#)
16. Zhou T, Sheng Y, Guan H. Cost-Effectiveness of Vedolizumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in China. *Adv Ther*. 2021;38(8):4233-4245. [CrossRef PubMed](#)



Decentralized Clinical Trials in Italy: state of the art and future perspectives

Elisa Zagarri, Stefania Frasson, Antonella Valerio, Gualberto Gussoni

FADOI Study Center, Milano - Italy

ABSTRACT

Clinical trials are an essential source of high-quality evidence for the assessment of efficacy and safety of healthcare interventions. Nowadays the main criticality of the traditional clinical trial model is perhaps the need to improve patient selection and management, in terms of initial identification, recruitment and retention. Digital technology offers operational solutions that can facilitate many of the activities involved in clinical investigation. Decentralized Clinical Trials (DCTs) could be a new option that provides for the use of remote instruments/methods/activities in the different stages of a clinical trial, so that a range of procedures (such as informed consent, medical visits, administration of a drug or use of a medical device, measurement of clinical parameters, diagnostic testing etc.) can be moved from the research hospital to the patient's home.

Also in Italy the interest in DCTs is progressively growing, and thanks to their potential benefits DCTs can lead to significant advantages not only for patients, but also for the National Health Service and for the country as a whole. It is important that this interest should act as a stimulus, prompting timely initiatives in order to promote and regulate this new methodology for conduct of clinical trials to avoid the risk that, while other countries will be actively involved in the promotion and leading of DCTs, Italy will be selected only as "control arm".

Keywords: DCT, Decentralized Clinical Trial, Remote monitoring, e-consent, digital health

Introduction

Clinical trials are an essential source of high-quality evidence to demonstrate the efficacy and safety of healthcare interventions. Traditional trials, with procedures largely carried out in a hospital setting, have the advantage of taking place in a controlled environment. Despite this, their format is under increasing pressure in relation to efficient use of resources, cost containment and, if possible, compression of the overall time frame for a trial's completion. But the main criticality of the traditional clinical trial model is probably the need to improve patient management, in terms of initial identification, recruitment and retention. The need to identify appropriate formulae for decentralizing clinical trials and enabling their implementation outside hospital facilities became an urgent priority at the height of the CoViD-19 pandemic: if the regulatory authorities had not waived certain

procedural requirements at that time, and technology had not enabled efficient application of various innovative practices to expedite data collection and related quality control measures, large numbers of clinical studies would have had to be curtailed or would never even have started (1).

Digital technology now offers operational solutions that can facilitate and move from hospital to patient's home many of the activities involved in clinical investigation: this enables trial implementation models offering the combined advantages of quality, greater flexibility in the related procedures and easier, more widespread access for patients.

DCT: definition, history and comparison to traditional study models

A number of definitions of (remote) decentralized clinical trials (DCTs) are available, one of the most known being proposed in the context of the Trials@home project (a joint initiative by the European Commission, the Innovative Health Initiative – IHI and the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA).

According to this definition, DCTs are "... clinical trials that make use of digital innovations and other related methods to make them more accessible to patients. By moving clinical trial activities to the participant's home or to other local settings, this minimises or eliminates physical visits to a clinical trial centre" (2).

In other words, DCTs should be seen as an option to run a clinical trial that provides for the use of remote instruments/

Received: December 12, 2022

Accepted: January 23, 2023

Published online: February 10, 2023

Corresponding author:

Elisa Zagarri
Fondazione FADOI – Centro Studi
Piazzale Luigi Cadorna 15
20123 Milan - (Italy)
mailto:elisa.zagarri@fadoi.org



methods/activities that can change modality and/or site of execution of a number of procedures (such as informed consent, medical visits, distribution and administration of a drug or use of a medical device, measurement of clinical parameters, diagnostic testing). The choice of which instruments/methods/activities to implement in the study is determined by the specific needs of the target population, the nature of the research question, the types of clinical assessment to be carried out, the type of therapy under study, and the phase of development concerned. Theoretically, DCT can be fully remote, but more frequently they are hybrid, combining procedures performed in a decentralized and in a traditional way.

DCTs are not an absolute novelty. The first entirely web-based clinical trial dates back to 2011 (3). It is difficult to collect precise quantitative data regarding the numbers of completed or ongoing DCTs, but the forecasts point to an exponential increase of these studies in the next few years [Frontiers Health21, Milano, Session DCT. Research2Guidance 2021]. With specific reference to Italy, a recent survey of 25 companies belonging to the National Association of Pharmaceutical Companies/Farmindustria examined data for the period 2019–2021: 60% of trials promoted by respondents in that time frame included at least one digital or remote component (4).

Recently, the global Contract Research Organization IQVIA published an analysis of a dozen of DCTs to determine how this approach compares to traditional study models. The data shows that the DCTs delivered time and cost efficiencies at virtually every point in the clinical research journey: the benefits included an average of 78% reduction in recruiting time (related to opening participation to a broader patient population), and 15% reduction in dropout rates (likely due to the decreased time and travel burden experienced by participating patients and their families/caregivers, and increased engagement of patients by means of electronic reminders) (5). Although each study considered in this analysis saw different results based on the type of trial, size, location, and which decentralized elements were included, they all experienced benefits that delivered time and cost savings.

Interest in DCTs is progressively and globally growing. In Italy, in 2022 and with a view to efficient and timely implementation of DCTs in the Country, two White Books were published on this topic, one promoted by the Istituto Superiore di Sanità/ISS in collaboration with Farmindustria (4), and the other by Fondazione Smith Kline and the Italian Scientific Society of Internal Medicine FADOI (1).

The European regulatory framework

The technologies and activities/procedures that can be used in decentralized mode must guarantee the same levels of patient safety and personal data protection as traditional clinical trials. This creates challenges that are far from trivial in a regulatory perspective. In this respect, the scenario continues to evolve rapidly, but at the time of writing a specific regulatory framework for DCTs remains an unfulfilled need, both in Italy and at international level. The legal and procedural requirements for DCTs must therefore still be sought in sources that are broader in scope, like Regulation (EU) 536/2014 for clinical trials, Regulation (EU) 679/2016 (GDPR)

for personal data protection, Regulation (EU) 745/2017 for medical devices, ISO standards (13485/2016 and 14155/2020, in particular) and the ICH GCP E6 (R2) Guidelines (currently undergoing revision, to include *inter alia* preparation of a specific annex on non-traditional interventional clinical trials).

At the same time, however, there is no shortage of documentary sources and projects devised to establish overall guidance and an appropriate regulatory framework for “modernization of clinical trials”. In the European Union, the European Medicines Agency (EMA), in collaboration with the European Commission and member states’ national medicines agencies, recently introduced an initiative called “Accelerating Clinical Trials in the EU” (ACT EU), to update modalities for the design, launch and implementation of clinical trials (6). In the context of this initiative, European recommendations for DCTs are expected to be issued by the end of 2022. The EMA is also in the process of drafting recommendations regarding the use and validation of computerized electronic data collection systems for clinical trials. In individual countries within Europe, the national regulatory agencies of Sweden, Denmark and Switzerland have launched awareness-raising initiatives, or issued guidelines specifically dedicated to DCTs (7-9). The CoViD-19 emergency prompted regulatory authorities to adopt timely measures enabling some experimental activities in digital, decentralized mode. In the European Union, of note is the “Guidance on the Management of Clinical Trials during the COVID-19 (Coronavirus) Pandemic” (10). Though the guidance is made up of temporary recommendations for the pandemic, these indications are key elements also with a view to the future, and for the implementation of DCTs as well. Looking at the specific case of Italy, AIFA responded to the pandemic by authorizing: (i) collection of the patient’s informed consent by means of validated electronic tools; (ii) direct-to-patient delivery of the investigational drug (preferably via the hospital pharmacy); (iii) at-home implementation of procedures specified in the study protocol, to be carried out by trial facility staff or contractors, under the supervision of the principal investigator (e.g., clinical evaluations or administration of complex therapies); (iv) completion of biochemical and/or instrumental analyses/examinations in facilities close to the patient’s home; (v) possibility of remote source data verification (11). The time has now come to understand whether, to what extent, and subject to what specific conditions these temporary derogations granted during the pandemic will continue to be routinely adopted.

Potential benefits and critical issues of DCT implementation

The interest of research stakeholders for DCTs is linked to a series of potential advantages that this study model entails, but it is understandable that an effective implementation of DCTs must also take into account their possible limitations. Table 1 shows an indicative and non-exhaustive list of potential benefits as well as of doubts/limitations/needs for DCTs (1).

The DCT, incorporating as it does many new technical and logistic features, entails the need for careful thought about proper assignment of roles and responsibilities among the



TABLE I - Main advantages and uncertainties related to the implementation of DCT (modified from Gussoni G. – Editor (1))

Potential benefits	Doubts/Limitations/Needs
DCTs offer a new type of studies, with advantages in terms of procedural simplicity and flexibility	This type of study can be difficult to implement for certain treatments and diseases particularly complex to manage
Greater ease of access for patients (e.g. having little or no travel to a trial facility), enhancing representativeness/generalizability of results	Some patients may not be fully available to participate in DCTs (e.g. elderly and/or with nobody to help them, with limited digital skills etc.)
Higher patient retention rates and better compliance (thanks to home setting, use of electronic reminders etc.)	Further experience is needed to provide evidence regarding the real capacity of DCTs to enhance patient enrollment/retention
Electronic informed consent gives more time to review the information on the study, and possibly with support material (infographics, video)	Some patients may feel more reassured by personal contact with their attending physician
Evaluating endpoints less readily examinable in a traditional trial (e.g. 24/7 monitoring of clinical parameters), and in a real-life setting (particularly for patient related outcomes)	In the analyses of results, must be paid to the case in which, in the same and possibly in the same patient, measurements are made in different contexts (e.g. blood pressure self-measured by the patient at home, or measured by the doctor in hospital)
To collect data non stop could enhance detection of rare events and timely identification of adverse events	Timely management of adverse events/alerts (feasibility/legal aspects)
Wearable devices enable real-life and real-time recording of biological parameters	Wearable devices may be in some cases inconvenient or uncomfortable to wear. If visible, they could entail a breach of confidentiality regarding patient's participation in a trial
Remote and automated data collection can favour quality and traceability	Remote data collection is subject to criticalities, taking place in a less "protected" setting than a research facility
Technologies are available to be applied to each stage of a clinical trial, and their performance are progressively growing	Health technology entails an increased need for security measures against possible breaches of data security during collection, transmission and/or storage
The use of local laboratories and diagnostic facilities reduces patient travels and the commitment of hospital centers, and promotes the quality of local diagnostic laboratories	In cases where the DCT involves use of local clinical laboratories and diagnostic facilities, the sponsor and/or investigator will be faced with the process of standardizing results
Overall costs for management of the project for sponsors tend to be lower, as does the cost per single data item (given the considerable mass of data generally involved in DCTs)	Studies focusing on the economic impact of implementing DCTs are still limited. Sponsor will probably have to factor in higher costs related to supply/management of technological support and remote oversight. Research facilities have to invest in training, know-how and acquisition of the necessary technologies
DCTs have the potential to generate positive fallout for investigators/clinicians and for the hospital organization as a whole: rationalizing the need for on-site control, shortening times for collection and recording of data, for drug management (with the implementation of direct-to-patient delivery), and probably for monitoring and auditing	The potential benefits have to be weighted up against the need to manage interaction with other actors (e.g. digital service provider, and/or those dispensing services at the patient's home)
The health service can benefit from greater involvement of outlying and territorial hospitals in clinical research, as well as of multidisciplinary and multi-professional groups (doctors, nurses, psychologists etc.)	It remains to be seen how far DCTs can really be integrated into the clinical activity of the investigator and the research team, without significant increase in expense other than for initial outlay

actors concerned. Indeed, and as an example, it is quite possible that third parties will manage sample collection, administration of questionnaires, dispensation of the investigational drug and performing of study procedures at the patient's home or elsewhere. This raises the need for guidelines specifying the parameters for proper selection of the providers concerned, as well as the training they will be required to complete; further, the responsibilities and roles (responsibility – execution – supervision) of Investigators/Sponsor/Provider of services are to be defined and regulated,

within the terms of contracts/agreements among the parties and complying with the spirit of the current Good Clinical Practice (GCP) version.

Given the nature (and the often considerable volume) of the data collected, in DCTs it becomes even more relevant than in traditional clinical trials to examine the legal question of whether secondary processing of the data collected can be envisaged, for purposes not strictly connected to the trial itself. This is a complex subject that would need to be analyzed more extensively and in depth, and could lend itself



to a variety of interpretations, reflecting different regulatory sources (Regulation (EU) 536/2014, the GDPR; the Italian Code of Personal Data Protection; a national law of 2021, issued as Decreto Legislativo 139/2021). These regulations, obviously subject to conditions of proportionality and to appropriate safeguards for the patient's rights, seem on the whole to leave room for possible authorization of data processing outside the scope of the study protocol. This possibility can apply "for reasons of major public interest (for example, in relation to health)", but also "to promote the quality and safety of healthcare". The patient concerned must in any case be made aware, in the information sheet provided, of all the purposes for which the data will be processed: if this was not done at the outset, consideration can be given to providing the information concerned within a reasonable period of time thereafter (Article 14 of the GDPR).

DCTs require specific know-how and skills, so as to enable correct management of the technologies used, the masses of data collected and the remote interaction with the patient. Decentralization of research and the use of digital technologies are conducive to even greater patient engagement in the trial, making them to all intents and purposes largely responsible for data collection. In this respect, patients' levels of health/technical literacy must be given due consideration, providing specific training where necessary so as to ensure that any initial shortcomings in these areas do not become an obstacle to enrolment and to proper running of the study. More generally, current developments in clinical research as a whole – and DCTs in particular – underline the importance of creating new job profiles for the management of clinical trials and of the data they generate (e.g., data scientists, bioinformaticians), while also updating the skills required for existing job profiles (e.g., monitors and data managers/clinical trial coordinators). The knowledge and competencies required extend not only to technology, but also to communication skills.

In addition to technical, legal, regulatory matters, there are also ethical questions that must be taken into account when planning and running DCTs (12). From an ethical viewpoint, decentralization brings potential benefits for the patient – in terms of justice (understood as eligibility to access trials and innovative therapies), autonomy and beneficence/beneficiality; at the same time, there are also risks. Among the major criticalities, it is important to take into account relational implications. A patient receiving treatment at home will have less opportunity to interact with other trial participants who have the same clinical condition in common, thus ruling out the possibility of comparing notes in terms of effects, consequences and expectations generated by trial participation. Equally important is the need to ensure that a DCT makes provision for communication as close as possible to the dynamics of a face-to-face visit, thus enabling the patient to feel properly supported and cared for. In other words, the quality of the doctor-patient relationship must not be undermined, an important consideration in this regard being the need to maintain constructive empowerment of the patient. To this end, the physical distance separating the patient from the trial facility must be put into a reassuring perspective by fostering healthcare staff's skills in managing this type of communication, and by making the technology involved as user-friendly as possible.

Conclusions

The logic of clinical trials should be to address patients' needs, improve the capacity of generating knowledge that can be applied to clinical practice, and guarantee the quality of the evidence produced. DCTs reflect a process of evolution and should be seen as an option that takes its place alongside the traditional model, with no loss or diminishment of the study's value and no change to the recognized methodological standards required for the generation of evidence.

Currently, the national and/or EU legislative framework is limited to on-site clinical trials in hospitals, while no specific provision is made for DCTs. This lack of a dedicated regulatory framework is expected to be filled shortly, but the potential heterogeneity of procedures in DCTs is plausibly very high and hard to comprehensively addressed. In a situation of relative uncertainty, to prevent rejection of applications and/or adjournment of the required assessments, it is recommended that study protocols and related submissions to regulatory authorities and Ethics Committees should fully describe the study's operational features, with specific reference to the main activities scheduled in decentralized mode.

Thanks to their potential benefits, along with a more general contribution to the furtherment and modernization of clinical research, DCTs can hold out significant advantages not only for patients, but also for the National Health Service and for the country as a whole: decentralization of clinical research can certainly bring positive fallout for health and welfare, for the medical and scientific culture of the population at large, for the economy and for employment. The success of DCTs could depend on a number of factors

- if these studies will be financially sustainable by healthcare and industrial systems
- if the regulatory framework will be rigorous but not penalizing
- if DCTs will be become integrated into the broader dynamics of research, and more generally of medical care as a whole, without creating additional burdens for healthcare professionals and health systems
- if a true "democracy of digitization" will be achieved
- if we will be able to promote digital literacy between citizens and healthcare professionals
- if a balance is found for the patients that does not penalize the "social" and "relational" dimension of the disease and course of treatment.

Evidence in this regard is still limited, in Italy as elsewhere. However, there is a greater likelihood of achieving the level of integration envisaged if not only the health system, but the country in its entirety, commits to the task. The implementation of DCTs is not limited to the mere adoption of technological solutions, but requires a paradigm shift in health management, moving to a patient-centred model of clinical trial activities. It will be important to ascertain whether the envisaged transformation of Italian healthcare in the next few years, with the National Recovery and Resilience Plan/Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) as a major driver, will also bring advantages in terms of the enabling conditions for DCTs. A further precondition is that the National Health



System must start to invest in human resources specifically qualified for biomedical research, guaranteeing proper terms of employment and competitive wage levels, on a par with the private sector.

Declarations of intent at International and European Union level are a significant indicator of the interest in DCTs among health product manufacturers, patients, researchers and health authorities. There is of course no denying that Italy, despite its clear excellence in terms of originality and spirit of innovation, often shows an unfortunate tendency to fall short of the mark and finds itself pushing back to “pending” status innovations that other countries have already been able to implement. It is important that this interest should act as a stimulus and a warning for Italy too, prompting speedy initiatives in order to promote and regulate this new methodology for conduct of clinical trials to avoid the risk that, while other countries will be involved in DCT, Italy will be select only as “control arm”.

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.
 Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

- Gussoni G. Implementing Decentralized Clinical Trials in Italy: why and how? Multistakeholder expert opinion on priorities for methodology, regulatory affairs, ethics and training. *Tendenze Nuove*, Special Issue 2/2022 [Online](#) (Accessed December 2022)
- Trials@Home Centre of Excellence Remote Decentralised Clinical. D1.1 First set of recommendations for RDCTs (to be implemented in the pan-EU pilot RDCT) (Version 1 August 2020) [Online](#) (Accessed December 2022)
- Orri M, Lipset CH, Jacobs BP, Costello AJ, Cummings SR. Web-based trial to evaluate the efficacy and safety of tolterodine ER 4 mg in participants with overactive bladder: REMOTE trial. *Contemp Clin Trials*. 2014;38(2):190-197. [CrossRef PubMed](#)
- Gabrielli F, Zibellini M, Triola R, Bocchino M. Decentralized Clinical Trial: nuovo approccio alla sperimentazione clinica per facilitare il paziente e velocizzare la ricerca. *Rapporti ISTISAN 2022 | 4IT*. [Online](#) (Accessed December 2022)
- Patil B. DCTs deliver big ROI. 2022. [Online](#) (Accessed December 2022)
- Accelerating Clinical Trials in the EU (ACT-EU) [Online](#) (Accessed January 2023)
- Swedish Medical Products Agency. Decentralised clinical trials. 2021. [Online](#) (Accessed December 2022)
- Danish Medicines Agency. The Danish Medicines Agency's guidance on the implementation of decentralised elements in clinical trials with medicinal products. (Version 2.0, September 2021). [Online](#) (Accessed December 2022)
- Swiss Medic – Swiss Ethics. Decentralised clinical trials (DCTs) with medicinal products in Switzerland. (Version 1.0, 09 September 2021) [Online](#) (Accessed December 2022)
- European Commission and European Medicines Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (Coronavirus) pandemic – Version 5, 10/02/2022. [Online](#) (Accessed December 2022)
- AIFA notice (update of the AIFA notices published on March 12, 2020) – Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency (version 2 of 7 April 2020). [Online](#) (Accessed December 2022)
- Petrini C, Mannelli C, Riva L, Gainotti S, Gussoni G. Decentralized clinical trials (DCTs): A few ethical considerations. *Front Public Health*. 2022;10:1081150. [CrossRef PubMed](#)

FooDia-Net. Una piattaforma tecnologica per l'educazione alimentare e il coinvolgimento attivo della persona nella prevenzione del diabete mellito: risultati dalla prima sperimentazione sul campo

Mariarosaria Savarese¹, Caterina Bosio², Elisabetta Anna Graps³, Guendalina Graffigna⁴

¹EngageMinds HUB - Consumer, Food & Health Engagement Research Center; Facoltà di Scienze agrarie alimentari e ambientali, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italy

²EngageMinds HUB - Consumer, Food & Health Engagement Research Center, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italy

³A.Re.S.S. Puglia - Agenzia Regionale strategica per la Salute e il Sociale, Area Valutazione e Ricerca Bari - Italy

⁴EngageMinds HUB - Consumer, Food & Health Engagement Research Center; Facoltà di Scienze agrarie alimentari e ambientali, Dipartimento di Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano - Italy

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the most widespread chronic diseases in the world and, by its nature, it affects several disciplines. Patients often appear unaware and lacking an adequate lifestyle and appropriate nutritional education to prevent its aggravation. Consequently, it appears essential to promote educational initiatives aimed at helping patients diagnosed with type 2 DM to contain the disease progress. FooDia-Net is a project financed by the Ministry of Health which took place between 2017 and 2020 in 5 Italian regions, aimed at experimenting an innovative operating model of multiprofessional and cross-disciplinary management in the prevention of type 2 DM.

Method: The FooDia-Net protocol was tested through a pilot project which enabled the evaluation food literacy levels and patient engagement through the administration of pre- and post-performance self-assessment questionnaires to evaluate the educational exercises proposed to the panel.

Results: Out of 166 eligible patients, 38 completed the protocol (23%); results show a significant improvement in the levels of food literacy and, from the engagement point of view, despite not being significant statistically, good improvements were registered.

Discussion and conclusion: Results were encouraging with regards to the multidisciplinary management of patients with type 2 diabetes. The FooDia-Net platform ensured continuity of care and emotional support for patients remotely.

Keywords: Education, Food literacy, Patient engagement, Type-2 Diabetes Mellitus

Introduzione

Il Diabete Mellito (DM) di tipo 2 rappresenta una delle patologie croniche a più ampia diffusione nel mondo ed è previsto che le persone affette da questa patologia aumenteranno a livello globale per il 2030 a più di 400 milioni di pazienti al mondo (1).

Uno stile di vita non salutare, in particolare per quanto riguarda il regime alimentare, risulta essere uno dei fattori principali di rischio per l'insorgenza non solo del DM di tipo 2 ma anche delle sue complicanze (2). Al contrario, l'adozione di un regime alimentare corretto (generalmente ispirato alla dieta mediterranea) risulta essere un fattore protettivo sia per l'insorgenza che per l'aggravamento del DM di tipo 2 (3). Tuttavia, spesso il paziente appare poco consapevole di questi rischi e poco equipaggiato di competenze e conoscenze utili per sostenere un adeguato stile di vita e una corretta alimentazione volti a prevenire il rischio di DM di tipo 2 o del suo aggravamento. Di conseguenza appare fondamentale promuovere iniziative educative di prevenzione rivolte ai pazienti con diagnosi di DM di tipo 2 al fine di renderli più consapevoli e informati (health literacy) non solo circa le specificità della loro patologia e del relativo trattamento, ma anche in merito all'importanza di adottare comportamenti proattivi di gestione dello stile di vita (patient engagement) e della terapia

Received: November 15, 2022

Accepted: January 10, 2023

Published online: February 15, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Caterina Bosio
EngageMinds HUB
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo Gemelli 1
20123 Milano - Italy
caterina.bosio@unicatt.it



farmacologica, per prevenire e contrastare un aggravamento della malattia.

La mancanza di approcci multidisciplinari e intersettoriali nella presa in carico del paziente con DM di tipo 2 e nella progettazione e nell'erogazione di iniziative educative e di prevenzione costituisce una mancata opportunità per sperimentare forme di risposta adeguate per i pazienti in seguito alla diagnosi (4). La letteratura scientifica e le evidenze cliniche sottolineano l'importanza di operare un cambiamento culturale in sanità volto alla valorizzazione del team multidisciplinare e della collaborazione tra le diverse professionalità per una migliore promozione dell'engagement (coinvolgimento) delle persone nei loro percorsi sanitari sia di prevenzione che di gestione di una malattia (5). In quest'ottica, il Task Shifting, inteso come la ridistribuzione razionale dei compiti all'interno di un gruppo di lavoro sanitario, grazie alla quale competenze tecniche specifiche sono spostate da operatori sanitari a qualificazione formale più elevata ad altri di qualificazione formale meno elevata, rappresenta una possibile strategia (6).

In questo scenario è nato il progetto FooDia-Net, vincitore di un bando pubblico del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), finanziato dal Ministero della Salute e realizzato a cavallo tra il 2017 e il 2020, volto a sperimentare un modello operativo innovativo di gestione multiprofessionale e intersettoriale della prevenzione del DM di tipo 2. Il progetto è stato svolto grazie al lavoro di un consorzio di Unità Operative (U.O.) collocate in 5 regioni italiane (Regione Lombardia: ATS della Brianza; Regione Lombardia: ASST Lecco; Regione Lazio: UOC Diabetologia e Dietologia – ASL 1 Roma; Regione Toscana: ARS Toscana; Regione Marche: INRCA Irccs; Regione Puglia: AReSS Puglia, capofila del progetto) e coordinato a livello scientifico dall'Università Cattolica del Sacro Cuore e dal Centro di Ricerca EngageMinds HUB, della medesima Università. Il progetto ha previsto l'implementazione di una piattaforma online per l'educazione alimentare e il supporto all'engagement dei pazienti, creata grazie all'attivazione e alla formazione a cascata di una rete di diversi attori professionali e "laici" dedicati alla prevenzione del DM di tipo 2 e delle sue complicanze (diabetologo, medico di medicina generale, psicologo, farmacista, podologo, pneumologo, oculista, neurologo, case manager, pediatra di famiglia od ospedaliero, cardiologo, nefrologo, infermiere, dietista, assistente sanitario, insegnanti, associazioni di cittadini/pazienti/familiari, ecc.).

Metodi

Il progetto è composto di 5 fasi, che hanno consentito di operare una ricognizione dei territori coinvolti nel progetto, di identificare luoghi e figure professionali coinvolgibili, di formare il personale all'uso del protocollo e di perfezionare lo stesso strumento sulla base delle esigenze di pazienti e professionisti.

1. FONDAZIONE SCIENTIFICA: questa fase ha avuto l'obiettivo di identificare buone pratiche e strumenti già validati da implementare nel nuovo protocollo educativo. È stata preliminarmente svolta una **review della letteratura**, con l'obiettivo di compiere una ricognizione sistematica degli interventi di food literacy in area Diabete di tipo II, con particolare focus su quegli interventi volti a promuovere l'engagement. La review sistematica della letteratura è partita da una stringa di ricerca creata sul modello PICO (P, population/patient; I, intervention/indicator; C, comparator/control; and O, outcome) lanciata sui maggiori database, MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE e Scopus, senza limiti temporali. I termini scelti sono stati: termini connessi con la popolazione "diabetes mellitus type 2", "diabetes mellitus II", "type 2 diabetes", "type 2 diabetic patients"; termini connessi con l'intervento: "educational interventions", "literacy program", "food education", "food literacy", "nutritional education", "health literacy"; termini relativi all'outcome: "assessment", "output", "measurement", "evaluation". I dettagli dei risultati della revisione sono pubblicati nel lavoro di Savarese et al. (5).
2. La seconda fase di mappatura delle risorse territoriali, delle attività già svolte nelle U.O. del progetto e delle risorse professionali presenti è stata effettuata al fine di identificare centri clinici e figure da coinvolgere nel progetto. In ognuna delle 5 regioni coinvolte nel progetto è stata circoscritta un'unità territoriale di circa 300.000 abitanti. All'interno di ciascuna unità territoriale sono stati individuati i Centri Diabetologici e i MMG (Medici di Medicina Generale, rete delle cure primarie) a cui somministrare le schede di mappatura, seguendo una metodologia di campionamento "purposive". Ogni Unità Operativa del progetto ha contattato autonomamente i centri e i MMG presenti nell'unità territoriale di riferimento inviando le schede da compilare. Per mappare le risorse professionali sono state prodotte due schede: la SCHEDA per i CENTRI DIABETOLOGICI è composta da 64 item (di cui 2 a risposta aperta). La SCHEDA per i MMG è composta da 46 item (di cui 1 a risposta aperta). I questionari indagano le seguenti aree: Caratteristiche del team multidisciplinare; Caratteristiche della struttura; Diagnosi e gestione della patologia del diabete; Presenza e caratteristiche di attività di prevenzione rivolte ai cittadini/pazienti; Presenza e caratteristiche di attività di promozione della literacy alimentare rivolte ai cittadini/pazienti; Presenza e caratteristiche di iniziative di sensibilizzazione/formazione al lavoro in team rivolte agli operatori; Presenza e caratteristiche di iniziative di promozione del coinvolgimento/engagement del paziente rivolte agli operatori; Presenza e caratteristiche di iniziative di sensibilizzazione/formazione sulla comunicazione medico-paziente rivolte agli operatori; Bisogni formativi scoperti; Presenza della figura del "paziente esperto" nella Collaborazione con Associazioni di Pazienti. Le schede sono state compilate da un referente all'interno della struttura e reinviolate alle rispettive Unità Operative.
3. DEFINIZIONE DEL PROTOCOLLO EDUCATIVO: alla luce dei risultati emersi dalla prima fase, questa seconda fase ha avuto l'obiettivo di ideare e co-progettare un modello operativo di gestione dei pazienti con DM di tipo 2 per la prevenzione delle sue complicanze, descritto più nel dettaglio qui di seguito.



4. **FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI SANITARI:** rivolta agli operatori sanitari e laici che sono coinvolti nella gestione del diabete di tipo II e che hanno aderito al progetto. La formazione segue un modello “a cascata” dove i primi “formati” all'erogazione del protocollo formeranno a loro volta altri professionisti e pazienti esperti.
5. **INDAGINE SUL CAMPO:** rilevazione con estensione nazionale dei livelli di literacy alimentare e di engagement dei pazienti con DM di tipo II (con particolare riferimento ai territori delle U.O. coinvolte nel progetto).
6. **PILOTING DEL PROTOCOLLO EDUCATIVO.**

Il protocollo educativo

I fondamenti scientifici del protocollo

Il protocollo educativo è stato creato a partire da due assunti scientifici descritti qui di seguito.

Food literacy

Il concetto di **FOOD LITERACY** viene definito in letteratura come la capacità di sviluppare conoscenza e capacità nella gestione dell'alimentazione. È un concetto multi-componenziale che include diversi aspetti relativi alle conoscenze e alla gestione del cibo tra cui: food skills; food nutritional knowledge; self-efficacy and attitudes towards food; food and dietary behaviors; ecological factors (Socio-Cultural, Influences and Eating Practices) (7). È inoltre riconosciuto in letteratura come un ingrediente fondamentale per la gestione di patologie croniche come il diabete di tipo 2, poiché offre la possibilità di educare e coinvolgere a tutto tondo il paziente rispetto al cambiamento nelle proprie abitudini alimentari, quindi di ottenere risultati potenzialmente a lungo termine (4).

Patient engagement

Il coinvolgimento attivo dei pazienti (**PATIENT ENGAGEMENT**) nella gestione di una patologia cronica è a oggi riconosciuto come una risorsa chiave per raggiungere obiettivi di salute sostenibili e duraturi nel tempo, sia per i pazienti che per il sistema di cura (8-10), soprattutto in condizioni di cronicità come nel caso del diabete di tipo 2. Viene definito come una progressiva presa di consapevolezza del paziente rispetto al proprio ruolo nella gestione della malattia. Per l'implementazione di percorsi di Patient Engagement è necessario lavorare sull'attivazione sinergica della dimensione cognitiva, comportamentale ed emotiva che connota il funzionamento psicologico di ogni individuo (11).

Definizione del protocollo

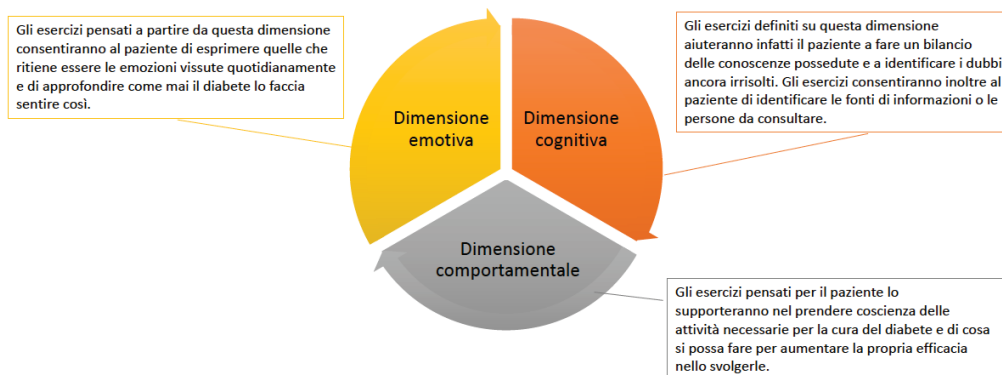
I contenuti del protocollo educativo, pensati ed elaborati dal team multidisciplinare di professionisti provenienti dalle 5 U.O. e coinvolti nel progetto, sono stati costruiti sulla base dei costrutti scientifici di food literacy e patient engagement descritti precedentemente.

A livello strutturale, il protocollo è stato definito nel progetto come un percorso di 28 giorni scanditi da una serie di esercizi e task da compilare e da momenti di feedback con il professionista sanitario di riferimento. In particolare, dopo

l'opportuna sensibilizzazione e la presa di contatto, il paziente viene invitato a registrarsi alla piattaforma dedicata. L'utente registrato può identificare e scegliere il suo educatore di riferimento dall'albo disponibile online dove sono visibili tutti gli operatori sanitari e laici che hanno concluso la necessaria formazione all'erogazione del protocollo, avvenuta nelle fasi precedenti del progetto. In seguito, il paziente viene invitato a completare l'autovalutazione del proprio livello di food literacy ed engagement attraverso la compilazione del questionario “Io e il mio Diabete”, presente sempre sulla piattaforma del progetto. In particolare, il questionario è stato costruito a partire da una selezione di item dalle seguenti scale scientificamente validate:

- **European Health Literacy Survey Questionnaire** – Validazione italiana di Lorini C. et al. 2017 (HLS-EU-Q47) (12). Il punteggio della scala viene calcolato come la somma dei punteggi di ciascun item e varia da 0 a 14 e lo scoring finale è stato definito su 3 livelli:
 - Inadeguato (0-4)
 - Sufficiente (5-9)
 - Adeguato (10-14)
- **Questionario Sulla Conoscenza Del Diabete** – VALIDAZIONE DEL QUESTIONARIO SULLA CONOSCENZA DEL DIABETE – GISED 2001 di Vespasiani et al., 2001, il cui scoring si basa sull'esattezza della risposta fornita dal paziente (13).
- **Patient Health Engagement Scale (PHE-S)** (14), il cui scoring è stato misurato su 3 livelli, tramite misurazione della mediana dei punteggi ottenuti dai pazienti.
- **Caratteristiche sociodemografiche e cliniche**, raccolte tramite item ad hoc.
- Attraverso lo scoring dei livelli di literacy e di engagement rilevati tramite questionario è stato possibile diagnosticare 3 possibili profili di pazienti.
 - **Livello basic (1):** i pazienti dimostrano di avere conoscenze appena sufficienti circa il diabete e la gestione dell'alimentazione. I pazienti in questo livello sono all'inizio del loro processo di engagement e per questo sono molto preoccupati e provano spesso emozioni negative che li paralizzano e che impediscono loro di pensare ad altro che non sia la malattia. Questi pazienti delegano al professionista la loro cura.
 - **Livello medium (2):** i pazienti hanno conoscenze buone circa il diabete e l'alimentazione. Per quanto riguarda l'engagement questi pazienti si sentono pian piano più indipendenti nelle azioni da mettere in atto per prendersi cura del loro diabete, anche se possono ricadere in momenti di disorientamento. I pazienti in questo livello identificano nei professionisti una guida.
 - **Livello advanced (3):** i pazienti hanno ottime conoscenze sul diabete e sull'alimentazione. Dal punto di vista del loro percorso di engagement, essi riescono ad accettare la propria malattia e ad adattarsi ad essa, sforzandosi di trovare una “nuova normalità”. In questo livello, i pazienti sono pronti a dialogare e a collaborare in maniera attiva con i professionisti.

Fig. 1 - Le 3 componenti di base del protocollo FoodDia-Net.



I risultati del questionario di autovalutazione, opportunamente condivisi con il professionista sanitario di riferimento, rappresentano il punto di partenza per il percorso di crescita.

Il sistema consente l'avvio di una relazione uno a uno (o in teoria anche uno a molti se il paziente sceglie di essere seguito da più educatori) attraverso servizi di chat e messaggistica asincrona; l'autoformazione può cominciare accedendo a contenuti formativi e di approfondimento specifici in funzione del proprio livello di literacy ed engagement e a esercizi che potenziano le proprie capacità emotive e cognitive di gestire la patologia. In particolare, il protocollo è stato sviluppato attraverso sezioni differenti a cui, a seconda del livello di competenze valutato, il paziente potrà accedere e all'interno delle quali troverà una serie di esercizi e di materiale informativo pensato per lui dai ricercatori di FoodDia-Net. Gli esercizi sono stati creati per attivare il paziente su 3 dimensioni, emotiva, cognitiva e comportamentale, di fondamentale importanza per una gestione consapevole e attiva della malattia (Fig. 1).

Dopo 4 settimane (fine percorso) la valutazione con il medesimo questionario ha consentito di monitorare i progressi effettuati sia sulle conoscenze relative alla gestione del diabete che sulla propria consapevolezza/engagement.

Risultati

Durante lo svolgimento del progetto è stata prevista una prima sperimentazione sul campo del protocollo FoodDia-Net, con valutazione dei livelli di literacy ed engagement dei pazienti pre- e post-partecipazione al mese di educazione tramite piattaforma, per verificare l'efficacia dello strumento nel migliorare tali livelli di partenza. Le UU.OO. hanno provveduto al reclutamento dei pazienti appartenenti alle strutture di cura coinvolte nel progetto e alla prima sensibilizzazione all'uso della piattaforma. Lo studio ha riguardato anche coloro che, pur sensibilizzati, non si sono registrati o hanno abbandonato il protocollo, rilevando le principali motivazioni.

Lo studio pilota è stato avviato nel marzo 2021 in quasi tutte le UU.OO., con un numero vario di utenti sensibilizzati e reclutati in funzione dei criteri concordati per il coinvolgimento dei pazienti (over 40, DM tipo 2, disponibilità all'utilizzo della tecnologia/eventuale supporto di un caregiver).

I primi risultati mostrano come, su un totale di 166 pazienti sensibilizzati, 79 non si sono iscritti alla piattaforma (48%), 41 si sono iscritti ma non hanno completato il protocollo (25%), 7 si sono iscritti in ritardo (4%) e 38 hanno completato il protocollo (23%). Fra i pazienti che hanno completato il protocollo ci sono soggetti più anziani; la distribuzione dei livelli di istruzione (medio-bassi) è più omogenea e il diabete appare diagnosticato da meno di 10 anni.

Al t0, cioè alla prima rilevazione dei livelli di engagement e food literacy e prima di iniziare il percorso educativo sulla piattaforma FoodDia-Net, i pazienti hanno dimostrato livelli di literacy ed engagement piuttosto alti, posizionandosi rispettivamente in un livello advanced (58% dei pazienti) e medium (53% dei pazienti) (Figg. 2, 3).

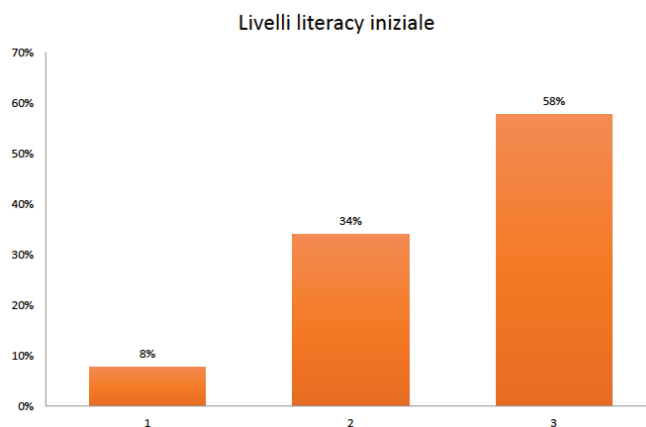


Fig. 2 - Posizionamento dei pazienti nei 3 livelli di food literacy al t0.

Per quanto riguarda l'efficacia del protocollo nel modificare i livelli di engagement e literacy, i risultati hanno mostrato un miglioramento nei livelli di literacy alimentare, infatti coloro che hanno completato il protocollo hanno visto miglioramenti statisticamente significativi nei livelli di literacy tra la prima (t0) e la seconda (t1) valutazione tramite questionario; dal punto di vista dell'engagement si sono registrati segnali di miglioramento anche se non significativi dal punto di vista statistico, anche a causa dell'esiguità del campione (Figg. 4, 5).

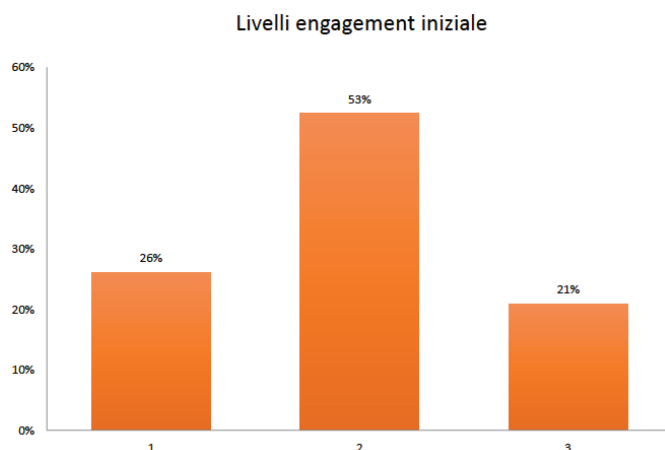


Fig. 3 - Posizionamento dei pazienti nei 3 livelli di patient engagement al t0.

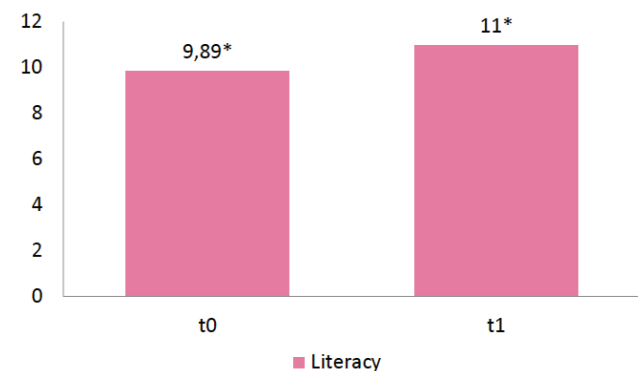


Fig. 4 - Livelli di food literacy prima della somministrazione del protocollo FooDia-Net e dopo (N = 38, *differenze significative <0,5).

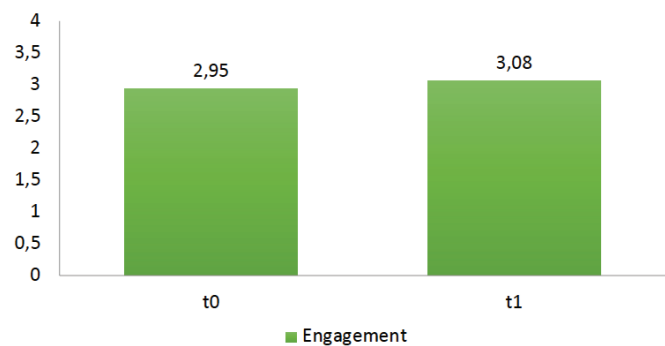


Fig. 5 - Livelli di patient engagement prima della somministrazione del protocollo FooDia-Net e dopo (N = 38, *differenze significative <0,5).

In particolare, il 50% dei pazienti ha visto miglioramenti dei livelli di literacy e il 24% miglioramenti dei livelli di engagement (Figg. 6, 7).

Facendo un affondo sui livelli di food literacy, è possibile notare come tra i maschi vi siano più pazienti che hanno registrato un miglioramento, così come tra i pazienti nella fascia di età >70 anni. Tra i pazienti con livelli di scolarità

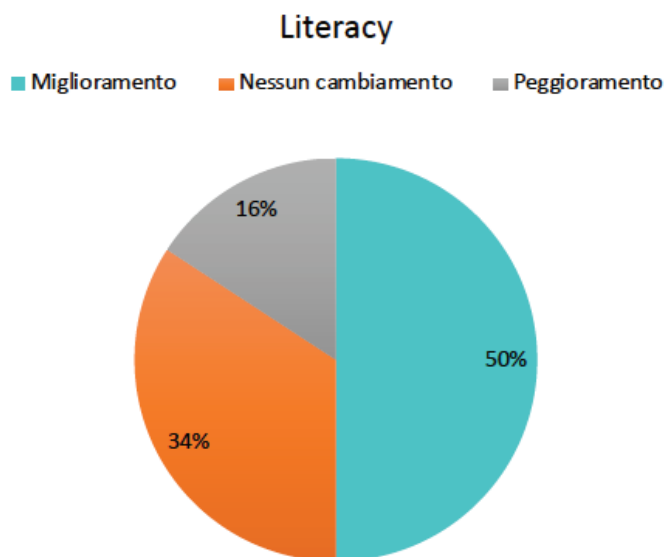


Fig. 6 - Distribuzione dei pazienti che sono migliorati, peggiorati o rimasti uguali rispetto ai livelli di food literacy (Differenze significative <0,5).

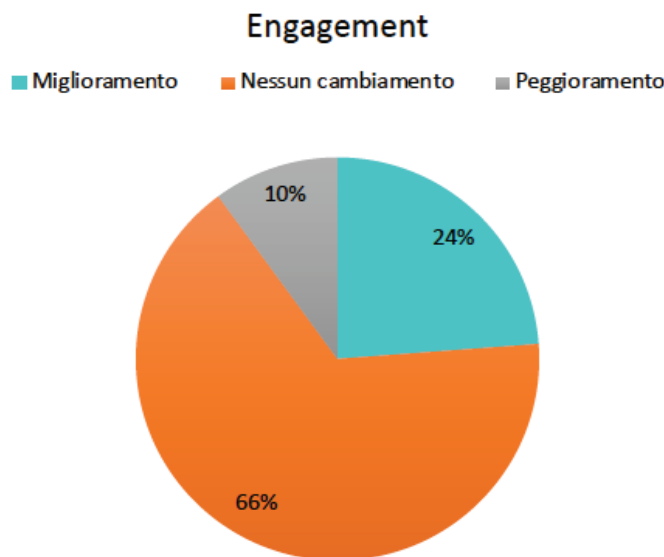


Fig. 7 - Distribuzione dei pazienti che sono migliorati, peggiorati o rimasti uguali rispetto ai livelli di patient engagement (N = 38).

media e superiore troviamo più pazienti che hanno registrato un miglioramento nei livelli di literacy, mentre, tra coloro con livelli bassi o medio-alti, vi sono più pazienti che sono peggiorati. La quasi totalità (90%) dei pazienti che sono migliorati ha una diagnosi di diabete minore di 10 anni e l'80% circa di essi è un paziente con comorbidità. Tra coloro che hanno visto un miglioramento, il 63% era seguito da un centro specialistico e il 32% dal MMG. Nessuna delle variabili considerate (genere, età, livello di istruzione, tipologia di diabete, tempo della diagnosi e comorbidità) predice in modo significativo il cambiamento di literacy.



Per quanto riguarda i livelli di patient engagement, i risultati ripercorrono quelli rilevati per la literacy alimentare. In particolare, anche in questo caso sono i maschi ad aver registrato un miglioramento nell'engagement (67% vs 33% nelle donne) e anche in questo caso nelle fasce di età più anziane e in coloro che hanno un livello di istruzione medio-alto. Dei pazienti che hanno registrato un miglioramento dei livelli di engagement, il 67% era seguito da un centro specialistico e il 22% dal MMG.

Lo studio preliminare ha consentito anche di mappare le principali resistenze dei pazienti che, anche se sensibilizzati e iscritti, non hanno completato il protocollo di 28 giorni. Tra le principali sul totale dei 166 pazienti sensibilizzati, 79 non si sono iscritti alla piattaforma (48%) mentre 41 si sono iscritti ma non hanno completato il protocollo (25%). Fra le motivazioni che hanno condizionato la registrazione dei pazienti alla piattaforma troviamo al primo posto la resistenza al cambiamento nella relazione con il proprio medico (22%) e a seguire (21%) la dichiarata difficoltà nell'utilizzo di tablet, PC o smartphone in assenza di un caregiver, la mancata comprensione dell'utilità del protocollo (18%), il dichiarato insuccesso nella procedura di registrazione (16%), la mancanza di tempo (15%) e altro (8%).

Discussione e conclusioni

Il progetto FooDia-Net nasce dal bisogno emerso sia nella letteratura scientifica che dalle evidenze sul campo di sviluppare un approccio assistenziale multidisciplinare/multiprofessionale volto alla promozione di uno stile di vita sano nei pazienti con diabete di tipo 2. Il progetto infatti porta nel campo del diabete di tipo 2 alcune innovazioni discusse di seguito. In primo luogo, il progetto fonda le sue radici nella letteratura scientifica che riconosce a livello internazionale il ruolo della literacy alimentare e dell'engagement come fattori determinanti per favorire la gestione ottimale di questa patologia. L'adozione del modello di engagement, in particolare, è da considerarsi un elemento innovativo nella definizione del protocollo di educazione dei pazienti proprio perché in grado di offrire un processo di accompagnamento al cambiamento che considera in maniera olistica il paziente stesso e per questo motivo garantisce un mantenimento di tale cambiamento anche sul lungo periodo. Dal momento che il diabete di tipo 2 una patologia a carattere cronico, questa caratteristica diventa imprescindibile. In questo processo, il ruolo degli operatori sanitari e laici è risultato fondamentale nel supportare i pazienti ad acquisire un ruolo attivo nella gestione della propria patologia. La gestione del diabete, infatti, prevede un intenso e complesso lavoro del paziente e dei diversi operatori appartenenti al team di cura che, in collaborazione con i caregiver, contribuiscono a guidare il paziente nel suo percorso di gestione della patologia. Come emerso da questo progetto, l'educatore ha il compito di accompagnare il paziente passo dopo passo nell'acquisizione di competenze e strumenti per una corretta gestione della sua malattia, curando aspetti psicologici e pratici inerenti alla dieta, allo stile di vita e così via, partendo proprio dalla sua esperienza personale e fornendogli informazioni chiare e valide per affrontare meglio questo viaggio. Anche questo aspetto risulta fondamentale in letteratura e

proprio per questo rientra negli aspetti di innovatività di questo progetto.

Infine, la realizzazione del progetto ha consentito di sviluppare un protocollo di intervento educativo FooDia-Net per il paziente sui temi della literacy alimentare e dell'engagement. Da un punto di vista organizzativo e di innovazione dei processi sanitari, il progetto ha consentito di creare un dialogo fra esperti professionisti sanitari provenienti da diverse regioni e discipline, che, grazie anche alla formazione ricevuta durante il progetto, hanno collaborato in equipe nell'accompagnamento del paziente lungo il percorso educativo. In linea con la letteratura, che evidenzia outcome di cura e prevenzione positivi nell'ambito della gestione multiprofessionale, anche in questo progetto la possibilità per il paziente di avere un team variegato a disposizione ha favorito in lui un maggiore coinvolgimento. Ciò ha consentito di ottenere ricadute positive per i pazienti che hanno potuto sperimentare una cura multidisciplinare per la loro malattia cronica. Un'ulteriore ricaduta organizzativa riguarda la possibilità di includere nel team di cura, grazie al processo di formazione a cascata, attori laici (pazienti esperti, caregiver, ecc.), che hanno avuto un ruolo cruciale nel valorizzare la prospettiva dei pazienti anche nei gruppi di professionisti sanitari e nel contribuire alla definizione di un protocollo realmente adattato alle esigenze dei pazienti. Inoltre, da un punto di vista di innovazione tecnologica, la piattaforma FooDia-Net rappresenta una best practice nella direzione della telemedicina e dell'utilizzo della tecnologia nella salute, anche alla luce dell'emergenza COVID-19, che ha attraversato il progetto durante il suo svolgimento. In questa direzione, infatti, la letteratura scientifica ha evidenziato le possibilità aperte per la telemedicina in seguito all'emergenza sanitaria affrontata (15). Grazie alla piattaforma infatti è stato possibile garantire continuità di cura e supporto emotivo ai pazienti da remoto. I risultati, anche se preliminari, appaiono incoraggianti nella direzione di una presa in carico multidisciplinare e a tutto tondo dei pazienti con diabete di tipo 2.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research was funded by the Italian Ministry of Health (J45B18006110001).
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

1. World Health Organization. Diabetes. 2020. [Online](#)
2. Su, D., Michaud, T. L., Estabrooks, P., Schwab, R. J., Eiland, L. A., Hansen, G., ... & Siahpush, M. (2019). Diabetes management through remote patient monitoring: the importance of patient activation and engagement with the technology. *Telemedicine and e-Health*, 25(10), 952-959.
3. Swanson V, Maltinsky W. Motivational and behaviour change approaches for improving diabetes management. *Pract Diabetes*. 2019;36(4):121-125. [CrossRef](#)
4. Cullen KW, Chen TA, Dave JM. Changes in foods selected and consumed after implementation of the new National School Lunch Program meal patterns in southeast Texas. *Prev Med Rep*. 2015;2:440-443. [CrossRef PubMed](#)



5. Savarese M, Sapienza M, Acquati GM, et al. Educational interventions for promoting food literacy and patient engagement in preventing complications of type 2 diabetes: a systematic review. *J Pers Med*. 2021;11(8):795. [CrossRef PubMed](#)
6. Supper I, Bourgueil Y, Ecochard R, Letrilliart L. Impact of multimorbidity on healthcare professional task shifting potential in patients with type 2 diabetes in primary care: a French cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(11):e016545. [CrossRef PubMed](#)
7. Vidgen HA, Gallegos D. Defining food literacy and its components. *Appetite*. 2014;76:50-59. [CrossRef PubMed](#)
8. Graffigna G, Barelo S. Spotlight on the Patient Health Engagement model (PHE model): a psychosocial theory to understand people's meaningful engagement in their own health care. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1261-1271. [CrossRef PubMed](#)
9. Coulter A. Patient engagement--what works? *J Ambul Care Manage*. 2012;35(2):80-89. [CrossRef PubMed](#)
10. Gruman J, Rovner MH, French ME, et al. From patient education to patient engagement: implications for the field of patient education. *Patient Educ Couns*. 2010;78(3):350-356. [CrossRef PubMed](#)
11. Graffigna G, Barelo S. *Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità*. Pensiero Scientifico Editore; 2018.
12. Lorini C, Santomauro F, Grazzini M, et al. Health literacy in Italy: a cross-sectional study protocol to assess the health literacy level in a population-based sample, and to validate health literacy measures in the Italian language. *BMJ Open*. 2017;7(11):e017812. [CrossRef PubMed](#)
13. Vespasiani G, Nicolucci A, Erle G, Trento M, Miselli V. Validazione del questionario sulla conoscenza del diabete GISED 2001. *Giorn It Diabetol*. 2002;22:109-120. [Online](#)
14. Graffigna G, Barelo S, Bonanomi A, Lozza E. Measuring patient engagement: development and psychometric properties of the Patient Health Engagement (PHE) Scale. *Front Psychol*. 2015;6:274. [CrossRef PubMed](#)
15. Nørgaard K. Telemedicine consultations and diabetes technology during COVID-19. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(4):767-768. [CrossRef PubMed](#)

The modern diabetes management: a jump into the future for better care

Basilio Pintaudi

SC Diabetologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milan - Italy

Diabetes is a growing global health emergency that affects millions of people worldwide. Despite the significant advancements made in diabetic care over the past several decades, many people with diabetes still face numerous challenges in managing their condition. In recent years, new technologies and drugs have emerged that offer more effective and safer options for the management of diabetes. Advances in continuous glucose monitoring and insulin delivery systems, as well as the development of non-invasive glucose monitoring technologies and personalized medicine, have greatly improved the quality of life for people with diabetes. However, access to these new technologies and drugs remains a significant challenge for many people, particularly those in low- and middle-income countries. Additionally, the high cost of diabetes care, the burden of chronic complications, and the limited availability of specialized healthcare professionals remain major barriers to effective diabetes management. Despite these challenges, the field of diabetes care is rapidly advancing, and there is great hope for the future. The development of new drugs, as well as the ongoing research into beta cell regeneration and preservation, hold great promise for the future of diabetes care.

Future perspectives include the development of more accurate artificial pancreas systems, non-invasive glucose monitoring technologies (e.g., optical or transdermal glucose monitoring systems), and new drugs for the treatment of type 2 diabetes. Advances in genetic research are expected to lead to a greater understanding of the underlying causes of diabetes, and allow for more individualized treatment plans. The use of telemedicine is expected to increase, allowing for remote monitoring and management of diabetes, reducing the need for in-person visits. The continued development of mobile health technologies is expected to improve patient engagement and support self-management of diabetes. Additionally, the use of big data and machine learning algorithms may help healthcare providers to better predict and manage the progression of diabetes. Furthermore, gene

therapy and regenerative medicine hold promise for the development of cure for diabetes in the future.

Current developments in pharmacological research applied to type 2 diabetes offer important food for thought and considerable potential for the near future. In fact, new therapeutic classes are available that are able to act favorably not only on the main metabolic parameters but also on the cardiovascular and renal systems. New weekly basal insulins are already in an advanced stage of study and will likely represent the future of insulin therapy. Multi-injection insulin therapy will be enriched by the possibility of using some technological devices such as smart pens, devices capable of offering greater adherence to therapy and greater clinical advantages. Furthermore, numerous pharmacological molecules are being developed, which we will see available on the market in the coming years.

Efforts to improve access to care and reduce disparities in diabetes care are expected to continue, particularly in low- and middle-income countries. Overall, the goal of future developments in diabetes care is to improve quality of life for people with diabetes and to prevent the development of diabetes-related complications.

In order to allow healthcare professionals to choose the best treatments to be allocated to patients most in need of specific therapies, it is necessary to follow the indications provided by the clinical guidelines in force in the individual national realities. Only thanks to treatment pathways capable of eliminating the application heterogeneity of what the best scientific evidence offers us will we be able to act to improve the clinical and humanistic outcomes of patients suffering from diabetes.

The production of scientific contents of adequate elegance and relevance has personally represented an essential prerogative for the publishing activity. This renewed section of AboutOpen aims to evaluate for publication contributions that will have originality and that will be able to constitute innovative and modern research trends for the treatment of diabetes. All authors are welcome to submit contributions relating to all the various types of diabetes, being able to deepen some relevant aspects concerning the areas of prevention, diagnosis, and treatment. Furthermore, specific insights into psychosocial and economic aspects will be welcome. Additionally, scientific contributions from drug or medical device companies are welcome, especially in the case of new products developed and recently introduced to the market. Finally, scientific societies and patient associations will also be able to present significant articles. The perspective of modern diabetes management is exciting, a jump into the next future for better care is awaited.

Received: February 20, 2023

Accepted: February 21, 2023

Published online: February 28, 2023

Corresponding author:

Basilio Pintaudi

SC Diabetologia

Azienda Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca' Granda

Piazza ospedale Maggiore 3

20162 Milan - Italy

basilio.pintaudi@ospedaleniguarda.it





X-linked hypophosphatemic rickets: cases series and literature review with a focus on neurosurgical management

Federico Baronio¹, Ferdinando Aliberti², Filomena Carfagnini³, Giovanni Luigi Di Gennaro⁴, Daniela Pasquali⁵, Rossella Santoro⁶, Giuseppe Toro⁶, Mino Zucchelli⁷, Anna Grandone⁸

¹Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di S. Orsola, Bologna - Italy

²Department of Pediatric Neurosciences, Pediatric Neurosurgery Unit, Santobono-Pausilipon Children's Hospital, Naples - Italy

³Unit of Pediatric Radiology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

⁴Pediatrics Orthopedics and Traumatology, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna - Italy

⁵Endocrinology Unit, Department of Advanced Medical And Surgical Sciences, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples - Italy

⁶Multidisciplinary Department of Medical, Surgical and Dental Specialties, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples - Italy

⁷IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna - Italia, Pediatric Neurosurgery

⁸Department of Woman, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples - Italy

ABSTRACT

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is an X-linked dominant disease caused by mutations in the Phosphate-Regulating Endopeptidase X-Linked (PHEX) gene. Due to its rarity and the wide range of clinical manifestations, management of the disease can be challenging due to several associated clinical implications that may arise during follow-up. The neurological complications associated with XLH are the most severe and often less known, which lead to important comorbidities. With the aim of summarizing the available knowledge on neurosurgical intervention in patients with XLH, we present four emblematic cases with disorders requiring neurosurgical evaluation. Relevant diagnostic delay was seen in two of these cases, with another case demonstrating that complications requiring neurosurgery may be present even in patients with few symptoms. The last case stresses the need for care of adult patients who can present with undiagnosed comorbidities. We also carried out a narrative review on neurosurgical interventions in patients with XLH. Through case reports and a review of the literature, focus is placed on the role of the neurosurgeon in the management of patients with XLH. In fact, neurosurgical intervention can often provide stable outcomes for craniosynostosis and clinical improvement for symptoms related to spinal stenosis. Thus, the neurosurgeon can aid in optimizing management of patients with XLH and should be a member of both adult and pediatric multidisciplinary teams. Lastly, additional studies are needed to determine if the early use of burosumab in infants can help to avoid complications in the long term.

Keywords: Arnold-Chiari type 1 syndrome, Craniostenosis, Neurosurgical complications, X-linked hypophosphatemic rickets

Introduction

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is an X-linked dominant rare disease caused by mutations in the Phosphate-Regulating Endopeptidase X-Linked (PHEX) gene (Xp22.11). The protein encoded is a phosphate-regulating endopeptidase that regulates the expression of fibroblast growth factor 23

(FGF23) (1). Aberrations in the PHEX protein give rise to high serum concentrations of FGF23, which inhibit the activity of 1 α -hydroxylase in the kidney, thus leading to hypophosphatemia and low levels of serum vitamin 1,25-dihydroxyvitamin D (2). Patients affected by XLH show marked hypophosphatemia, and decreased synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D, rickets, osteomalacia, odontomalacia, and short stature, in addition to complications including osteoarthritis, enthesopathies, spinal stenosis, and hearing loss (2,3). XLH is the most common form of inherited phosphate wasting with a prevalence that ranges from 1.7 per 100,000 children to 4.8 per 100,000 adults (4,5). Patients frequently develop clinical symptoms during the first or second year of life (2). Initial treatment consists of supplementation with oral phosphate and active vitamin D (2). However, in a substantial proportion of patients treatment is not entirely successful (6-8), especially in terms of lower limb deformities, short stature, and dental abscess. In addition, around 65% of children with XLH will require orthopedic

Received: November 15, 2022

Accepted: February 13, 2023

Published online: March 7, 2023

Corresponding author:

Federico Baronio

Pediatric Unit, IRCCS AOU di Bologna, Policlinico di S. Orsola

Via Giuseppe Massarenti 9

40138 Bologna - Italy

federico.baronio@aosp.bo.it



surgery (6-9). This is probably related to the aim of treatment approaches toward reduction of alkaline phosphatase (ALP) serum levels to improve rickets and promote skeletal growth without normalization of serum phosphate (2).

Starting in 2018, to overcome unsuccessful management of XLH, a new treatment approach has been made available, namely burosumab, which is a fully human monoclonal IgG1 antibody that neutralizes FGF23, and approved by the Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) based on the results of pivotal clinical trials (10-12). In children with XLH, burosumab has been shown to improve renal tubular phosphate reabsorption, serum phosphate levels, growth, and rickets (10-12). In addition, burosumab had a good safety profile and is associated with clinically relevant benefits for patients in terms of pain and physical health scores (12,13).

Due to the rarity of XLH and the wide range of clinical manifestations, diagnosis is sometimes delayed, especially in mild cases. Moreover, management of the disease can be challenging due to several associated clinical implications that may arise sooner or later during follow-up. Therefore, it is widely accepted that the management of XLH patients requires a multidisciplinary approach (2). The neurological complications associated with XLH are the most severe and often less known, which lead to important comorbidities for patients. In most cases, when neurological symptoms arise neurosurgical evaluation and intervention is often required. Craniosynostosis and Arnold-Chiari type 1 malformation leading to syringomyelia in some cases are two of the most severe complications of XLH that should be considered during management. However, only a few reports are available in the literature and there is limited evidence about the management

of patients with XLH and disorders requiring neurosurgery (14-16).

With the aim of summarizing the available knowledge on neurosurgical intervention in patients with XLH, we present four emblematic cases with disorders requiring neurosurgery. We also carried out a narrative review on neurosurgical interventions in patients with XLH. These aspects are worthy of discussion in light of the increasingly evident need for multi-disciplinary management of patients with XLH.

Case presentations

Case 1

This female patient was born in 2000 and diagnosed with XLH at the age of 3.5 years, presenting with tibial varus, short stature, and anomalies of dental enamel. Molecular analysis confirmed the suspicion of XLH with the presence of a heterozygous frameshift mutation (c2019_2021delACCinsCCTCA [p.Pro674LeufsX14]) in the *PHEX* gene. The child started treatment with phosphate salts and calcitriol. During follow-up, improvement of rickets was achieved with regular stature growth, below the midparent target height. Body mass index (BMI) was always in the normal range for age and sex. Growth and biochemical parameters at diagnosis are shown in Table I.

At the age of 14 years, the patient experienced pain in the right forearm and reduced sensitivity in the right hand. Since the symptoms persisted, the patient underwent a neurologic evaluation that did not find cranial nerve deficits in strength, function, or coordination, and symmetrical reflexes were evoked at all four limbs. An electroneurographic study was performed with negative results. For persistent hypoesthesia

TABLE I - Growth assessments and biochemical parameters at diagnosis and last visit

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4	
	Diagnosis	Last visit	Diagnosis	Last visit	Diagnosis	Last visit	Diagnosis	Last visit
Age (years)	3	22	2	13	3	12	44	45
Height (m)	0.966	1.52	0.946	1.495	0.83 (-3.36)	1.242 (-3.8)	1.335	1.335
Weight (kg)	16.1	48	15	47	10 (-3.6)	23.8 (-2.9)	35.7	36.3
BMI (kg/m ²)	17.3	21	16.8	21	14.5 (-0.56)	15.4 (-0.4)	20	20.5
Pi (mg/dL)	2.9	2.5	2.7	2.8	2.1	2.5	1.9	3.4
ALP (IU/L)	1413	143	1236	1096	908	290	67	59.9
PTH (pg/mL)	54	77	92	51	25	24	29.9	50.1
25-OHD (ng/mL)	N.A.	N.A.	N.A.	15	9.8	8.5	18.7	13.2
TRP (%)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	66.6	N.A.	N.A.	85.3
TmP/GFR	N.A.	2.13	1.67	2.32	1.40	2.9	N.A.	2.9

25-OHD = 25-hydroxyvitamin D; ALP = alkaline phosphatase; BMI = body mass index; GFR = glomerular filtration rate; N.A. = not available; Pi = inorganic phosphate; PTH = parathyroid hormone; TmP = tubular maximum reabsorption of phosphate; TRP = renal tubular reabsorption of phosphate. See (26) as a reference for pediatric normal laboratory values.



in the arm and right hand, three years after the onset of the first symptoms, the patient underwent a cervical magnetic resonance imaging (MRI), which showed hypoplasia of the basiocciput and a small posterior cranial fossa, with descent of the cerebellar tonsils through the foramen magnum for a maximum distance of about 1 cm. A significant hydro-syringomyelic cavity was observed extending from the cranio-cervical region up to a plane passing through D10-D11, with a more evident finding in the mid-dorsal site (Fig. 1). The patient underwent occipito-cervical decompression surgery with coarctation of the cerebellar tonsils and autologous duroplasty with postoperative significant improvement of syringomyelia.

In the years after surgery the patient did not show any severe neurological symptoms. There is some deformity at the level of the rib cage, with some pain, for she underwent orthopedic evaluation. In June 2021, she was started on burosumab (compassionate use, patient >20 years) with the aim of improving phosphate levels and painful symptoms. Growth and biochemical parameters at last visit are shown in Table I.

Case 2

A male patient is the second child of a mother affected by non-genetically confirmed XLH and not investigated for XLH prenatally or after birth. At 18 months of life, due to tibial varum the child underwent radiological evaluations at another center near his hometown. The X-ray survey showed no cranial bone lesions, thinning of the cranial theca, and

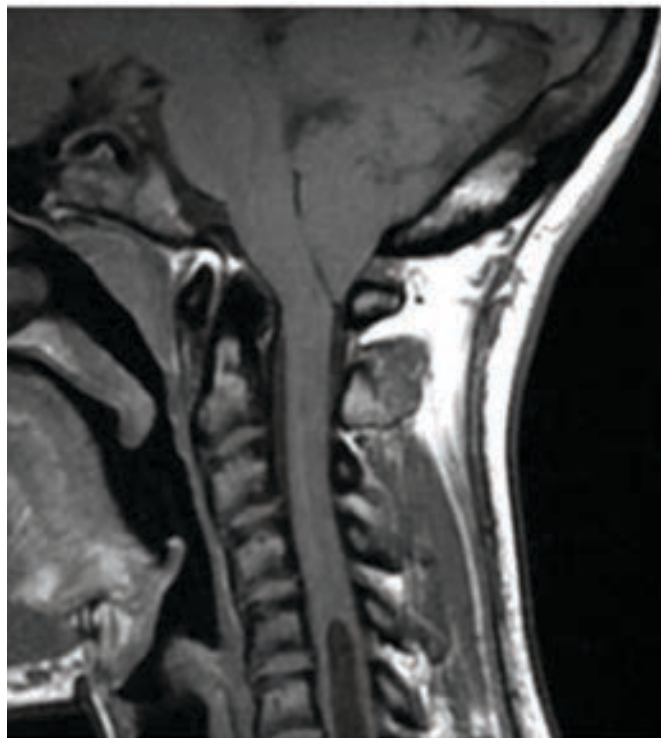


Fig. 1 - Magnetic resonance imaging showing significant hydro-syringomyelic cavity extending from the cranio-cervical region up to a plane passing through D10-D11 in case 1.

moderate curvature of the femurs and tibias with varus knee and hypoplastic acetabular cavities. An enlarged and frayed appearance of the distal femoral and tibial metaphyses was seen, associated with bone trabeculation and slightly rarefied cortical profiles. Further biochemical evaluation showed elevated serum ALP (1,236 IU/L), reduced serum phosphate (2.7 mg/dL) with serum parathormone slightly above the upper normal level (92 pg/mL) (Tab. I), which confirmed the suspicion of hypophosphatemic rickets.

Molecular analysis of *PHEX* revealed the nonsense variation C.2104 C>T (p.R702X) in both the patient and his mother. The child promptly started treatment with phosphate salts and calcitriol. At 30 months, turricephaly, microcephaly, and prominence of the sagittal and coronal sutures were observed. Some episodes of headache associated with vomiting were reported and he was referred to our center. Computerized tomography (CT) showed pansutural craniosynostosis, enlarged fingerprints (Fig. 2), and ectasia of the cerebellar tonsils. Fundus oculi examination revealed papilledema and MRI of the brain showed tortuous optic nerves. The child was referred for neurosurgical evaluation.

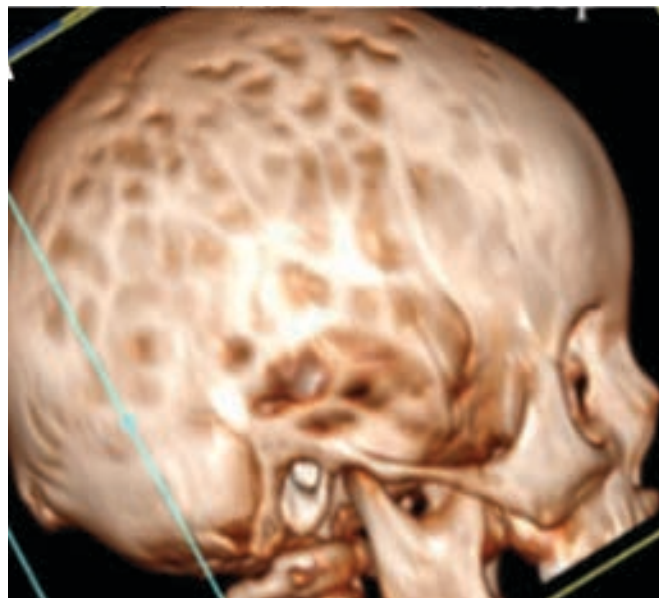


Fig. 2 - Cranial computed tomography image of case 2 showing pansutural craniosynostosis with enlarged fingerprints and ectasia of the cerebellar tonsils.

Invasive monitoring of intracranial pressure was initiated, confirming intracranial hypertension. The child underwent cranial vault expansion by distraction osteogenesis.

At postoperative follow-up, the patient showed dolichocephalic morphology and a stable brain MRI with no worsening of ectasia of the cerebellar tonsils (3 mm). Pale papilla was present on the right side, and the patient had reduced vision (right eye 4/10, left eye 8/10). Renal function and metabolic compensation were both within normal limits.

During follow-up the patient continued his regular treatment with active vitamin D and phosphate salts, regular monitoring of cranial MRI, renal ultrastructure, growth and skeletal features that eventually showed renal hyperechoic spots, lumbar scoliosis, plantar flatness, and minimal varus deformity of right tibia and femur. The growth trend was good and with straightening of the lower limbs. The patient did not show any dental abnormalities or abscess, and dental health was within normal limits. Growth and biochemical parameters at last visit are shown in Table I.

Case 3

A male patient with a family history of bone deformities and maternal short stature was diagnosed with XLH at 1.3 years of age for lower limb deformities and hypophosphatemia (*PHEX* mutation: p.Trp520Ter). Conventional therapy with alfacalcidol and phosphates was initiated at diagnosis with suboptimal results in both biochemical and growth responses.

At the age of 8 years, he started burosumab, with moderate biochemical response (improvement in ALP and Rickets Severity Score [RSS], but without recovery of hypophosphatemia; Tab. I). At the age of 11 years, the patient started to complain of headache and was referred for neurosurgical evaluation. Somatic characteristics related to rickets, with dolichocephalic caput, frontal bossing, and recess at the level of the coronal suture were observed. A high-resolution CT scan showed complete synostosis of the sagittal suture associated with marked reduction of the squamous suture.

A Chiari I malformation was diagnosed by MRI (Fig. 3A). No syringomyelia was seen at the level of the medulla. Venous sequences by MRI angiography showed the absence of signal at the level of the transverse sinuses, with the presence of collateral venous circulation (Fig. 3B, C), which could lead to intracranial hypertension due to reduction of liquor reabsorption in the venous system.

As the patient did not have papilledema, strict follow-up was started without neurosurgical intervention. Growth and biochemical parameters at last visit are shown in Table I.

Case 4

The patient is the 44-year-old mother of patient 3, and was previously misdiagnosed with achondroplasia. She was

diagnosed with XLH at the age of 35 following diagnosis of her 11-month-old child. She had no family history of XLH. Stature and biochemical parameters at diagnosis are shown in Table I. At the age of 5, she underwent bilateral corrective tibial osteotomy for varus. Osteotomy for valgus deformity of the right knee was performed when she was 14 years old.

At initial evaluation, biochemical markers were calcium 9.0 mg/dL, phosphate 1.9 mg/dL, creatinine 0.59 mg/dL, ALP 67 U/L, parathyroid Hormone (PTH) 29.9 pg/mL, and 25-OH vitamin D 18.7 ng/mL. She was started on treatment with calcitriol 1 mg/day. Potassium dihydrogen phosphate plus disodium hydrogen phosphate (602 mg plus 360 mg), two tablets twice a day, was also added. In March 2022, she started treatment with burosumab (compassionate use, patient >20 years) to normalize phosphate levels and reduce pain. Biochemical parameters at last visit are shown in Table I. She referred that at the age of 43 she had undergone neurosurgical evaluation for headache.

An Arnold-Chiari type 1 malformation was diagnosed by MRI with cerebellar tonsils that engaged in the conjugation frame (for about 3 mm). Furthermore, the medullary cord at the level of the soma of C6 showed a modest extension of the ependymal canal of the syringomyelia type with clinically relevant cephalic expansion (Fig. 4). The patient chose to postpone the indicated surgical procedure.

Discussion

The present cases provide the opportunity to highlight several points regarding diagnosis and management of patients with XLH. In case 1, a severe Arnold-Chiari malformation was observed by MRI. Considering the first appearance of symptoms, imaging examination was not promptly carried out. We investigated the reasons of this diagnostic delay that could have been dramatically harmful for our patient. First, the patient mostly described her symptoms as a chronic condition with moderate pain or hypoesthesia in her hand. This condition may have been considered for treatment with anti-inflammatory drugs ex juvantibus, but not for immediate evaluation with cerebral MRI. However, we believe that the main reason for the diagnostic delay resides in the unawareness of Arnold-Chiari type 1 malformations in

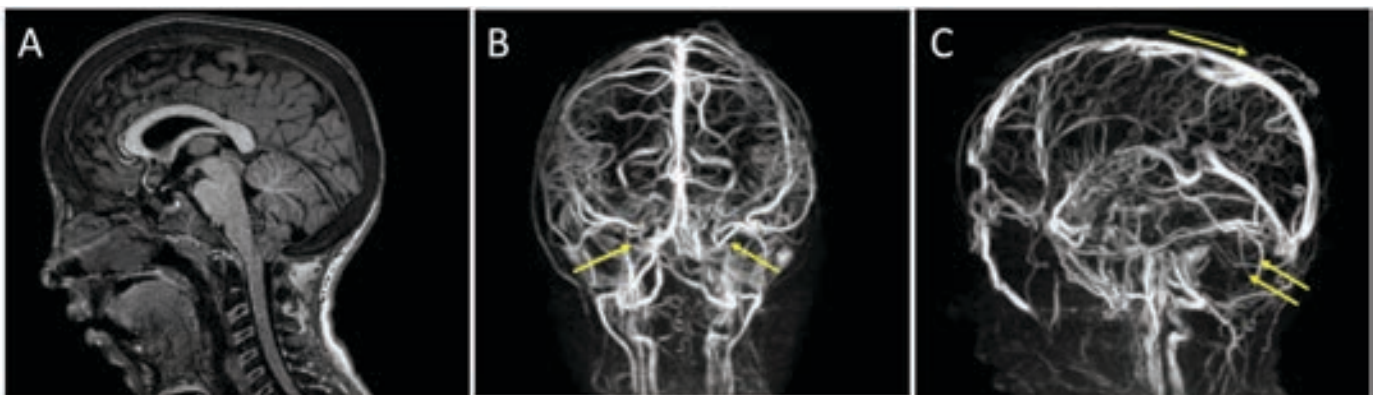


Fig. 3 - Case 3. A) Chiari type 1 malformation evident by MRI. **B, C)** Venous sequences by MRI angiography showing the absence of signal at the level of the transverse sinuses, with the presence of collateral venous circulation. MRI = magnetic resonance imaging.

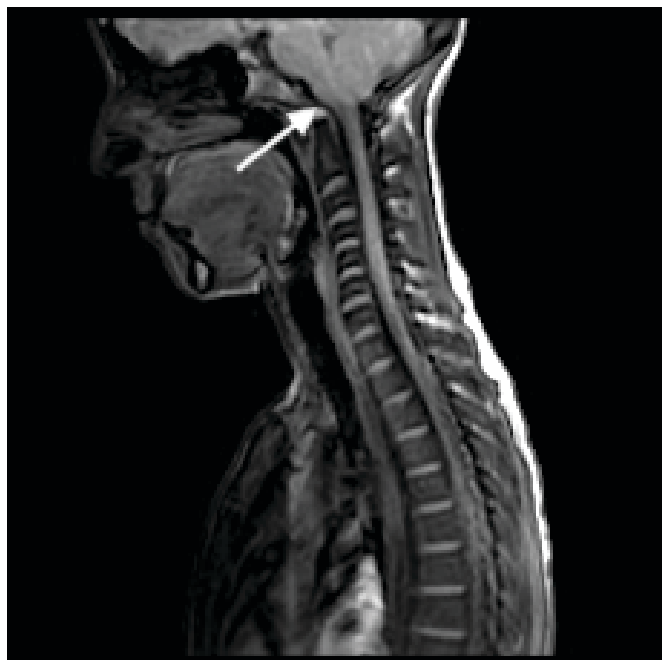


Fig. 4 - Magnetic resonance imaging of Arnold-Chiari type 1 malformation in case 4.

XLH patients, since this is the first patient we managed with this association. Notwithstanding, the patient had a good clinical outcome despite the severe radiologic picture. This may therefore raise the question of when MRI should ideally be performed to screen XLH patients for Arnold-Chiari type 1 malformation.

In case 2, a relevant diagnostic delay can also be noted, even if the patient was born to a mother known to have XLH but not genetically confirmed. It is possible to hypothesize that if the diagnosis of the mother had been genetically confirmed, her son would have been investigated in the first months of life by molecular analysis of *PHEX*. In our opinion, if the patient was correctly diagnosed with XLH due to *PHEX* variation in the first months of life, he could have undergone regular follow-up of skeletal features and neurosurgical workup, and thus surgery at an earlier age, which may potentially have avoided the patient's symptoms. Craniosynostosis can be observed in about 60% of patients with XLH (14,15). Notwithstanding, only a fraction of patients will require surgery, which is possibly related to delayed or missed diagnosis of sutural synostosis. Therefore, all patients with XLH should undergo careful monitoring of cranial morphology and head circumference, and the patency of anterior fontanelle size during the first year of life (2). Other neurosurgical complications due to complete or partial fusion of cranial sutures include protrusion of the cerebellar tonsils developing the Arnold-Chiari malformation and in some cases syringomyelia (16).

Case 3 demonstrates that complications requiring neurosurgical evaluation may be present even in patients with few symptoms, and thus there is the need for a high degree of suspicion and early referral for proper follow-up. In addition, the question arose as whether to operate or not when faced

with a rather late diagnosis of craniosynostosis in the absence of clear evidence of intracranial hypertension and no symptoms related to Chiari syndrome. Careful ophthalmologic, neurological, and neuroradiological monitoring is therefore mandatory in this case in order to evaluate the need for surgical treatment. Lastly, case 4 stresses the need for care of adult patients who can present with undiagnosed comorbidities. In this patient, XLH was diagnosed late only following a diagnosis of XLH in her child. Together, these cases demonstrate that clinicians should pay greater attention to complications of XLH, with an emphasis on early diagnosis and treatment. Clinical guidance is also needed regarding the possibility to carry out neurosurgical screening by nuclear magnetic resonance (NMR) in all patients diagnosed with XLH, or only in those with craniosynostosis or its complications.

We carried out a literature search on PubMed to identify cases of XLH that were treated with neurosurgical approaches using the keywords: "X-linked hypophosphatemic rickets," "neurosurgical complications," "Arnold Chiari type 1 syndrome," and "craniosynostosis." A total of 18 cases were identified (Tab. II). Broadly, two types of interventions were performed, cranial vault remodeling for craniosynostosis and laminectomy for spinal stenosis at various levels. These types of interventions are thus reflective of some of the most commonly observed associated complications of XLH. In all the cases reported, cranial vault remodeling was considered successful with a stable outcome at various follow-up times. In four of the five cases in which laminectomy was carried out, the outcome was considered favorable with clinical improvement. However, in the case reported by Kuether and Piatt in a 12-year-old patient with a large syrinx from C2 to T7 with significant foramen magnum stenosis and an Arnold-Chiari type 1 malformation, suboccipital craniectomy and C1 laminectomy with duroplasty did not lead to any significant improvement despite significant reduction in the diameter of the cervical thoracic spinal cord syrinx at 3 months after surgery (17). Two years after the intervention, the syrinx collapsed except for a small residual from T2 to T6.

In a cranial CT survey of 44 patients with XLH of variable age, even in the absence of symptoms, 26 cases of sagittal craniosynostosis were found, which was associated more frequently with the onset of dental abscesses and a higher incidence of Arnold-Chiari type 1 syndrome (15). The cranial index thus seems useful to identify patients in which it is easier to find an Arnold-Chiari type 1 syndrome. These authors highlight that sagittal craniosynostosis is frequent in patients with XLH, and that the association with Arnold-Chiari syndrome is also relatively common. Moreover, it was documented that cranial malformations appear to be associated with very severe rickets (15). In cases of craniosynostosis that occur after early childhood, hypophosphatemic rickets must be considered in the differential diagnosis (18).

In our case 1, the presence of an Arnold-Chiari type 1 malformation was not associated with craniosynostosis. Furthermore, the insurgence of neurological comorbidities in cases 1 and 2 does not seem to be related to the severity of rickets. Due to the rarity of disease, a clear correlation between genotype and phenotype in these two cases could not be evaluated.

TABLE II - Summary of publications in patients with XLH undergoing neurosurgical management

Author, year	No. of cases	Age at presentation	Reason for intervention	Intervention	Outcome
Vega et al., 2016 (18)	7	1 to 9 years	Craniosynostosis, scaphocephaly	Cranial vault remodeling	Stable
Yamamoto and Onofrio 1994 (27)	1	42 years	Severe spinal canal stenosis from T4 to T10	Thoracic laminectomies	Favorable
Soehle and Casey, 2002 (28)	1	44 years	Calcified intervertebral disc, marked cervical cord compression at C6/C7	Anterior cervical discectomy/fusion with autologous bone graft	Favorable
Riccio et al., 2016 (29)	1	49 years	Multilevel thoracic stenosis	Posterior decompression at T4-T5, T8-T9, T9-T10, and T11-T12, via a minimally invasive approach	Favorable
Kuether and Piatt, 1998 (17)	1	12 years	Large syrinx from C2 to T7, with significant foramen magnum stenosis and a Chiari type 1 malformation	Suboccipital craniectomy and C1 laminectomy with duroplasty	No significant clinical improvement, after 2 years syrinx collapsed except for a small residual from T2 to T6
Jaszczuk et al., 2016 (20)	3	>2 years	Sagittal suture craniosynostosis	Cranial vault expansion	Stable
Dunlop and Stirling, 1996 (30)	1	49 years	Compression at T7, less at T5, T6, and T9	Decompressive laminectomy from T6 to T10	Full recovery
Murphy, 2009 (31)	1	11 years	Craniosynostosis, scaphocephaly	Cranial vault expansion	Normalization
Migliarino et al., 2022 (32)	2	7 years (twins)	Craniosynostosis, scaphocephaly	Cranial vault expansion	Not described

In the literature, for many years these particular cranial conformations were not defined as craniosynostosis, but have often been associated with the underlying pathology, even if surgically treated scaphocephaly has been reported for decades. In 1984, it was hypothesized that cholecalciferol intoxication may trigger craniosynostosis (19). While today this seems like an unlikely hypothesis, there is still some concern that vitamin D may lead to premature closure of cranial sutures. In the 44-case cohort published by Rothenbuhler et al, in 60% of patients there was a synostosis of the sagittal suture and therefore scaphocephaly (15). While the shape of the skull is relatively unaltered, the suture of the skull is observed at later times, indicating the need for close observation, especially since clinical examination of the skull may provide evidence of cranial synostosis (20). In clinical practice, it is recommended to screen children with sagittal synostosis and children with Chiari malformation for hypophosphatemia and increased ALP, regardless of cranial morphology.

The presence of pain, physical abnormalities, and decreased function and mobility will further isolate patients with XLH with substantial psychological consequences (21). This is an example of the strong need, on the national level, for transition programs that include specific actions that patients view as priorities. Preparation for transfer and a multidisciplinary approach may thus enhance successful transition (22). The transition from childhood to adulthood is usually difficult in rare diseases. The number of patients

that transfer to adult healthcare is still limited, with deep impact on their quality of life. It has been further suggested that specific pediatric and adult XLH teams be used to aid in the transition to adulthood care (23), and with attention to local protocols (24). This is also highly relevant considering that complete phenotypic rescue is rarely achieved in these patients, and chronic symptoms warrant multidisciplinary specialist care (25). Patient management and coordination of various medical disciplines is thus a cornerstone starting with diagnosis, and to optimize therapy and reduce the burden of disease (25).

With this in mind, herein the role of the neurosurgeon was highlighted, demonstrating that neurosurgical intervention can often provide stable outcomes for craniosynostosis and clinical improvement for symptoms related to spinal stenosis. Thus, the neurosurgeon can aid in optimizing management of patients with XLH and should be a member of both adult and pediatric multidisciplinary teams. Lastly, additional studies are needed to determine if the early use of burosumab in infants and adults can help to avoid complications in the long term.

Acknowledgment

This paper is dedicated to the memory of Dr. Filomena Carfagnini.

We would like to thank Patrick Moore who, on behalf of Health Publishing & Services Srl, provided publishing support and journal styling services.



Statement of Ethics

Written informed consent for publication (including images) has been obtained from the patients. The research was conducted ethically in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki. The article is exempt from Ethical Committee approval since it is related only to four case reports.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

Disclosures

Conflict of interest: FB reports to have participated in Advisory Boards for Kyowa Kirin, outside the submitted work. FA has nothing to disclose. FC has nothing to disclose. GLDG has nothing to disclose. DP reports to have received support for attending meetings and/or travel from Ipsen and to have held a leadership or fiduciary role in the Italian Society of Endocrinology, outside the submitted work. RS has nothing to disclose. GT has nothing to disclose. MZ reports to have received honorary for a lecture, outside the submitted work. AG reports to have been supported as speaker in SIEDP symposium in 2021 by Kyowa Kirin and to have participated in advisory board in 2020 and 2021 for the same company, outside the submitted work. Financial support: Kyowa Kirin Srl funded the publishing support and journal styling services, besides an advisory board where paper concept was first discussed. Kyowa Kirin Srl had no role in the conduct of the literature search, in the preparation of the article, in the interpretation of clinical cases, and in the writing of the article for publication.

References

- Imel EA, Econs MJ. Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2565-2575. [CrossRef PubMed](#)
- Haffner D, Emma F, Eastwood DM, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(7):435-455. [CrossRef PubMed](#)
- Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone.* 2013;54(2):213-221. [CrossRef PubMed](#)
- Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):491-497. [CrossRef PubMed](#)
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K, et al. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015;62(9):811-816. [CrossRef PubMed](#)
- Kocaoglu M, Bilen FE, Sen C, Eralp L, Balci HI. Combined technique for the correction of lower-limb deformities resulting from metabolic bone disease. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(1):52-56. [CrossRef PubMed](#)
- Matsubara H, Tsuchiya H, Kabata T, Sakurakichi K, Watanabe K, Tomita K. Deformity correction for vitamin D-resistant hypophosphatemic rickets of adults. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008;128(10):1137-1143. [CrossRef PubMed](#)
- Sharkey MS, Grunseich K, Carpenter TO. Contemporary medical and surgical management of X-linked hypophosphatemic rickets. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23(7):433-442. [CrossRef PubMed](#)
- DeCicco A, Toro G, Grandone A, et al. X-linked hypophosphatemic rickets. What the orthopedic surgeon needs to know. *Int. J Bone Fragility Rare Common Disord.* 2021;1(2):59-66. [CrossRef PubMed](#)
- Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1587-1597. [CrossRef PubMed](#)
- Carpenter TO, Whyte MP, Imel EA, et al. Burosumab therapy in children with X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1987-1998. [CrossRef PubMed](#)
- Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al; AXLES 1 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial evaluating the efficacy of burosumab, an anti-FGF23 antibody, in adults with X-linked hypophosphatemia: week 24 primary analysis. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1383-1393. [CrossRef PubMed](#)
- Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, et al. Patient-reported outcomes from a randomized, active-controlled, open-label, phase 3 trial of burosumab versus conventional therapy in children with X-Linked hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(5):622-633. [CrossRef PubMed](#)
- Caldemeyer KS, Boaz JC, Wappner RS, Moran CC, Smith RR, Quets JP. Chiari I malformation: association with hypophosphatemic rickets and MR imaging appearance. *Radiology.* 1995;195(3):733-738. [CrossRef PubMed](#)
- Rothenbuhler A, Fadel N, Debza Y, et al. High incidence of cranial synostosis and Chiari I malformation in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *J Bone Miner Res.* 2019;34(3):490-496. [CrossRef PubMed](#)
- Watts L, Wordsworth P. Chiari malformation, syringomyelia and bulbar palsy in X linked hypophosphataemia. *BMJ Case Rep.* 2015;2015. [CrossRef](#)
- Kuether TA, Piatt JH. Chiari malformation associated with vitamin D-resistant rickets: case report. *Neurosurgery.* 1998;42(5):1168-1171. [CrossRef PubMed](#)
- Vega RA, Opalak C, Harshbarger RJ, et al. Hypophosphatemic rickets and craniosynostosis: a multicenter case series. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(6):694-700. [CrossRef PubMed](#)
- Carlsen NL, Krasilnikoff PA, Eiken M. Premature cranial synostosis in X-linked hypophosphatemic rickets: possible precipitation by 1-alpha-OH-cholecalciferol intoxication. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73(1):149-154. [CrossRef PubMed](#)
- Jaszczuk P, Rogers GF, Guzman R, Proctor MR. X-linked hypophosphatemic rickets and sagittal craniosynostosis: three patients requiring operative cranial expansion: case series and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(5):887-891. [CrossRef PubMed](#)
- Hamdy NAT, Harvengt P, Usardi A. X-linked hypophosphatemia: the medical expert's challenges and the patient's concerns on their journey with the disease. *Arch Pediatr.* 2021;28(7):612-618. [CrossRef PubMed](#)
- Baroncelli GI, Mora S. X-linked hypophosphatemic rickets: multisystemic disorder in children requiring multidisciplinary management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:688309. [CrossRef PubMed](#)
- Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Massoletti P, Lazzerini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int.* 2021;32(10):1937-1949. [CrossRef PubMed](#)
- Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of



- X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12: 641543. [CrossRef PubMed](#)
25. Raimann A, Mindler GT, Kocijan R, et al. Multidisciplinary patient care in X-linked hypophosphatemic rickets: one challenge, many perspectives. *Wien Med Wochenschr*. 2020; 170(5-6):116-123. [CrossRef PubMed](#)
 26. Andropoulos BD. Gregory's pediatric anesthesia. 5th ed. In: Gregory GA, Andropoulos DB, ed. Blackwell Publishing Ltd; 2012. Accessed October 14, 2022. [Online](#)
 27. Yamamoto Y, Onofrio BM. Spinal canal stenosis with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: case report. *Neurosurgery*. 1994;35(3):512-514. [CrossRef PubMed](#)
 28. Soehle M, Casey AT. Cervical spinal cord compression attributable to a calcified intervertebral disc in a patient with X-linked hypophosphatemic rickets: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2002;51(1):239-242. [CrossRef PubMed](#)
 29. Riccio AR, Entezami P, Giuffrida A, Dowling J, Forrest G, German JW. Minimally invasive surgical management of thoracic ossification of the ligamentum flavum associated with X-linked hypophosphatemia. *World Neurosurg*. 2016;94:580.e5-580.e10. [CrossRef PubMed](#)
 30. Dunlop DJ, Stirling AJ. Thoracic spinal cord compression caused by hypophosphataemic rickets: a case report and review of the world literature. *Eur Spine J*. 1996;5(4):272-274. [CrossRef PubMed](#)
 31. Murthy AS. X-linked hypophosphatemic rickets and craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2009;20(2):439-442. [CrossRef PubMed](#)
 32. Migliarino V, Magnolato A, Barbi E. Twin girls with hypophosphataemic rickets and papilloedema. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022;107(2):124-126. [PubMed](#)

La gestione del paziente con rinosinusite cronica e poliposi nasale in Italia: expert opinion sul percorso diagnostico-terapeutico

Francesco Menzella¹, Diego Bagnasco², Maria Beatrice Bilò^{3,4}, Marco Caminati⁵, Carlo Cavaliere⁶, Marco Contoli⁷, Alessio De Massimi⁸, Stefania Gallo^{9,10}, Andrea Matucci¹¹, Giancarlo Ottaviano¹², Oliviero Rossi¹¹, Veronica Seccia¹³, Martino Emmi¹⁴, Frank Rikki Mauritz Canevari^{15,16}

¹UOC Pneumologia Distretto di Asolo – AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso - Italy; ²Centro Asma Grave, IRCCS Policlinico San Martino, Genova - Italy; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona - Italy; ⁴Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona - Italy; ⁵Allergologia Asma e Immunologia Clinica – Dipartimento di Medicina Università di Verona, Verona - Italy; ⁶Dipartimento di Organi di Senso, Sapienza Università di Roma, Roma - Italy; ⁷Malattie Apparato Respiratorio – Dipartimento di Medicina Traslazionale Università di Ferrara, Ferrara - Italy; ⁸UOS di Otorinolaringoiatria, Servizio di Rinologia e Chirurgia endoscopica naso-sinusale – Azienda Sanitaria Friuli Occidentale, Ospedale San Vito al Tagliamento, San Vito al Tagliamento, Pordenone - Italy; ⁹Clinica Otorinolaringoiatrica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese - Italy; ¹⁰UPLoad Research Center, Università degli Studi dell'Insubria, Varese - Italy; ¹¹Allergologia – Ospedale Careggi di Firenze, Firenze - Italy; ¹²Otorinolaringoiatria – Ospedale Università di Padova, Padova - Italy; ¹³UO Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa - Italy; ¹⁴Novartis Farma S.p.A., Milano - Italy; ¹⁵IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Italy; ¹⁶Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate (DISC), Università di Genova, Genova - Italy

Management of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in Italy: expert opinion on the diagnostic-therapeutic approach

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammatory disease that affects the nasal mucosa and the paranasal sinuses; it can be characterized by nasal polyposis (CRSwNP) in up to 30% of cases. CRSwNP is frequently associated with bronchial asthma and patients affected show a greater severity of clinical disease with a significantly worse quality of life.

CRSwNP shows predominantly an underlying activation of type 2 inflammatory pathways with the increase of eosinophils, IgE, interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-13. Biological drugs that target inflammatory molecules are currently a therapeutic option recognized by guidelines for the treatment of uncontrolled form of the disease.

The correct definition of the target patient, the type of biological drug to be used and the timing of intervention are crucial to guarantee a personalized therapy and optimize the cost/effectiveness of the treatment.

A panel of Italian pneumologists, allergologists, immunologists and ear, nose and throat specialists discussed in a series of virtual expert meetings the main criteria for patient characterization and therapeutic decision, highlighting multidisciplinary, the constant dialogue between doctor and patient, the organization in networks and the use of registries as strategies to implement the management of CRSwNP patients, to reach the personalization of the treatment and the best use of the biological drug(s).

Keywords: Biological drugs, Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP, Nasal polyposis, QoL, Quality of life, Systemic steroids

Introduzione

La rinosinusite cronica (CRS) è una malattia di natura infiammatoria, che interessa la mucosa nasale e i seni paranasali, con una prevalenza che varia a seconda delle aree

geografiche: in Europa si stima che circa l'11% della popolazione adulta ne soffra (1). I segni e i sintomi prevalenti che definiscono la CRS sono ostruzione e congestione nasale, rinorrea anteriore/posteriore, dolore/pressione facciale (frontale, mascellare, al vertice), ipo/anosmia e disturbi del sonno. La CRS può presentarsi senza (rinosinusite cronica senza poliposi nasale, CRSsNP) o con poliposi nasale (rinosinusite cronica con poliposi nasale, CRSwNP). I polipi sono lesioni semitrasparenti, di colore grigio chiaro, simili all'uva, derivanti dall'infiammazione e dal rimodellamento della mucosa dei seni nasali o della cavità nasale (2). Fino al 30% dei pazienti con CRS può presentare la forma fenotipica con poliposi nasale (3). Dal punto di vista del paziente, la CRSwNP ha un impatto significativo sulla qualità della vita (QoL). Rispetto ai pazienti senza poliposi nasale, i pazienti con CRSwNP sperimentano

Received: December 16, 2022

Accepted: February 20, 2023

Published online: March 13, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Martino Emmi
Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43,
20154 Milano (MI) - Italy
martino.emmi@novartis.com



punteggi dei sintomi più elevati e una maggiore gravità della malattia clinica. La presenza di CRSwNP non è associata solo a un maggior carico di malattia all'esordio, ma anche a una peggiore gravità della malattia nonostante la chirurgia del seno nasale (4). I pazienti con CRSwNP presentano con maggior frequenza sintomi come la rinorrea e la riduzione del senso dell'olfatto e del gusto rispetto ai pazienti con CRSsNP (5). Da un punto di vista fisiopatologico, la CRSwNP è caratterizzata dall'attivazione di specifici pathway infiammatori che ne definiscono l'endotipo e ne influenzano la gravità, il decorso e la risposta ai trattamenti (1). Nella maggioranza dei casi, la CRSwNP è associata all'attivazione dei pathway infiammatori di tipo 2, con un incremento della concentrazione di eosinofili (sistemica e/o locale), IgE (sistemica o anche solo locale) e interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (6).

I pazienti con CRSwNP presentano frequentemente comorbidità quali asma bronchiale, anche a esordio tardivo e spesso grave, anch'essa caratterizzata da un'impronta infiammatoria di tipo 2, suggerendo l'esistenza di meccanismi immunologici comuni tra le due patologie (1).

La cronicità della malattia e le comorbidità implicano frequenti trattamenti per il controllo dei sintomi ricorrenti, in modo da poter raggiungere una buona QoL. I trattamenti comprendono terapie mediche (corticosteroidi intranasali, steroidi orali) e chirurgiche (1,2). L'elevata frequenza dell'uso di corticosteroidi sistemici è tuttavia associata a complicanze e a eventi avversi che aggravano le comorbidità dei pazienti con CRSwNP più severe (allergie, malattia respiratoria esacerbata da farmaci anti-infiammatori non steroidei -N-ERD) e che rendono complessa la gestione di questi pazienti. Una percentuale che arriva fino al 40% dei pazienti con CRSwNP può mostrare sintomi non controllati al follow-up, nonostante i trattamenti farmacologici e la chirurgia endoscopica sinusale (3), peggiorando notevolmente la QoL e aumentando il burden economico e sociale (elevati costi di gestione ospedaliera e ridotta produttività dei pazienti) (2). Le comorbidità richiedono inoltre che i pazienti vengano seguiti da diversi specialisti, con una crescente necessità di coordinare gli interventi, per ottimizzarne le tempistiche e l'efficacia.

L'introduzione dei farmaci biologici (anticorpi monoclonali diretti contro molecole coinvolte nei meccanismi infiammatori quali IgE, IL-5, IL-4 e IL-13) come opzione terapeutica per il trattamento della CRSwNP ha contribuito a migliorare significativamente gli outcome nei pazienti con malattia non controllata, migliorando la QoL (7) e fornendo la base per il raggiungimento di un trattamento personalizzato, mirato alle caratteristiche peculiari fenotipiche ed endotipiche di ciascun paziente (3) (Tab. I). Tuttavia, l'introduzione delle nuove terapie pone nuovi quesiti nella pratica clinica, quali la corretta definizione della tipologia di paziente target, il momento dell'intervento e la definizione del migliore farmaco biologico per lo specifico fenotipo/endotipo del paziente, per garantire una terapia personalizzata e ottimizzare al contempo il rapporto cost/effectiveness del trattamento nella valutazione degli oneri associati alla gestione della patologia.

Le Linee Guida attuali definiscono la possibilità del trattamento biologico per i pazienti adulti con CRSwNP grave nei quali la patologia non è controllata da un'appropriate terapia medica (p. es., corticosteroidi intranasali) associata a

TABELLA I - Farmaci biologici approvati per il trattamento della CRSwNP

Anticorpo monoclonale	Target	Indicazione terapeutica relativa alla CRSwNP
Omalizumab (9)	IgE	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia
Mepolizumab (21)	IL-5	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia
Dupilumab (8)	IL-4R α , IL-13R α	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia

IgE: immunoglobuline E.

IL-5: interleuchina 5.

IL-4R α /IL-13R α : catena α comune ai recettori di interleuchina 4 e di interleuchina 13.

corticosteroidi sistemici e/o alla chirurgia (8,9). Pur considerando queste indicazioni, è necessario un approfondimento rispetto ai fattori da considerare per la scelta del trattamento, dal punto di vista sia del medico che del paziente, anche in relazione alle diverse realtà territoriali.

Al fine di identificare i punti critici e le strategie da prendere in considerazione per la scelta del trattamento biologico, un panel di esperti nella gestione della CRSwNP, appartenenti a diverse discipline, si è confrontato durante una serie di meeting virtuali. I risultati emersi dal confronto costituiscono una expert opinion sull'attuale situazione della presa in carico e della gestione del paziente con CRSwNP nella realtà italiana.

Metodi

Sono stati organizzati quattro incontri macroregionali virtuali per le aree Nord-Ovest, Triveneto, Centro-Nord (Emilia-Romagna, Toscana, Marche) e Centro Sud/Isole (Lazio, Abruzzo, Sardegna) nel luglio 2022. Ha partecipato ai meeting uno study group composto da 34 esperti specialisti di allergologia-immunologia, pneumologia, otorinolaringoiatria e farmacia ospedaliera e 5 appartenenti al Medical Affairs di Novartis. La discussione ha riguardato i seguenti punti:

- 1) gestione del paziente con CRSwNP nella pratica clinica e fattori da considerare per la decisione terapeutica;
- 2) criteri per la caratterizzazione del paziente da sottoporre a trattamento biologico;
- 3) ruolo della multidisciplinarietà per una gestione personalizzata del paziente.

Partendo da evidenze di letteratura e dalle indicazioni di trattamento riportate nelle Linee Guida, la discussione degli esperti si è focalizzata sulla pratica clinica in relazione alle diverse realtà regionali. Le opinioni sono state raccolte e presentate come expert opinion.

Risultati e Discussione

Gestione del paziente con CRSwNP nella pratica clinica e fattori da considerare per la decisione terapeutica

Dal confronto tra gli specialisti emergono alcuni punti critici comuni tra le diverse realtà territoriali rispetto al percorso diagnostico, a partire dall'intercettazione del paziente. Molti pazienti, infatti, non sono correttamente identificati nell'ambito della medicina generale o vengono inquadrati in ritardo, quando la patologia è già in fase avanzata. L'intervento dello specialista viene posticipato e spesso può mancare la necessaria sequenzialità delle visite e della richiesta degli esami.

In alcuni casi anche l'inizio della terapia avviene in ritardo a causa dell'impossibilità da parte dello specialista di disporre di un quadro completo delle caratteristiche del paziente (fenotipizzazione ed endotipizzazione, presenza di comorbidità, terapie concomitanti e valutazione della QoL).

Expert Opinion

Per definire la migliore strategia terapeutica è necessario identificare precocemente e caratterizzare il paziente da trattare. La caratterizzazione del soggetto con CRSwNP dovrebbe basarsi su un'accurata anamnesi clinica, sulla valutazione dei sintomi generali e a livello nasale, sulla ricerca di eventuali allergie (prick test e/o RAST), sulla valutazione dei sintomi correlati alle comorbidità, sull'uso di farmaci e su eventuali precedenti interventi chirurgici nasosinusal. La gravità della patologia è legata non soltanto alle caratteristiche della CRSwNP in sé e per sé, ma anche alle condizioni mediche (per esempio, l'allergia) e alle comorbidità (per esempio, l'asma).

Fondamentale è anche la definizione della gravità della patologia attraverso la somministrazione di questionari standardizzati, come la scala analogica visuale (VAS) e lo SNOT (Sino-Nasal Outcome Test) 22: i questionari permettono una classificazione della patologia sulla base della sintomatologia nasale, della QoL e del coinvolgimento della sfera psicologica (imbarazzo, tristezza, senso di frustrazione, irritabilità) e della produttività. In fase anamnestica, è inoltre necessario chiedere al paziente quali terapie abbia assunto nelle due settimane precedenti la compilazione del questionario.

In seguito all'anamnesi e all'analisi della QoL, dovrebbero essere svolti test strumentali per la caratterizzazione dell'estensione della patologia: endoscopia nasale per verificare la presenza di polipi e misurazione del loro volume attraverso il Nasal Polyp Score (NPS), valutazione della presenza di edema, secrezioni, crostosità o cicatrizzazioni ipertrofiche nei pazienti già sottoposti a chirurgia ed eventuali analisi di imaging. La TAC è sempre necessaria nel caso in cui si intenda procedere con un intervento chirurgico.

La raccolta di tutte le informazioni coinvolge necessariamente più specialisti, che collaborano e condividono i dati e, in quest'ottica, l'organizzazione di una rete tra gli specialisti è identificata come una strategia da realizzare in tutte le realtà

territoriali. Una scheda condivisa di raccolta dati compilata in modo sistematico dai diversi specialisti è uno strumento potenzialmente utile per la fenotipizzazione del paziente.

L'intercettazione del paziente target dovrebbe essere implementata attraverso una maggiore sensibilizzazione ed educazione sulla patologia rivolta alla medicina territoriale e un coinvolgimento della stessa in reti con gli specialisti, affinché i dati siano facilmente condivisi e disponibili ai centri di riferimento, per un rapido referral, onde evitare un'eccessiva esposizione del paziente al trattamento con steroidi.

Un contatto migliore tra medicina territoriale e specialistica renderebbe anche più efficiente e rapido il percorso del paziente, ottimizzando il numero di visite specialistiche e di esami necessari per la diagnosi. Al fine di una migliore caratterizzazione, gli esperti sottolineano l'importanza dell'ascolto delle esperienze, delle esigenze e delle necessità del paziente durante le visite o attraverso altre modalità di comunicazione identificate di volta in volta dallo specialista (come per esempio l'erogazione dei questionari sulla qualità della vita che il paziente può compilare in autonomia e/o la comunicazione tra medico e paziente attraverso strumenti digitali).

L'identificazione di un percorso terapeutico comune a tutti i pazienti con CRSwNP non è suggerita in virtù delle differenti caratteristiche individuali e della personalizzazione del trattamento; tuttavia, si riconosce che dopo la diagnosi il paziente debba essere sottoposto alla terapia medica antinfiammatoria standard (steroidi locale). Nei pazienti non controllati adeguatamente dalla terapia standard si può prendere in considerazione l'uso dello steroide sistemico. Vanno però considerate le condizioni generali del paziente e la presenza di altre eventuali patologie (p. es., diabete, ipertensione arteriosa, osteoporosi, ecc.). L'uso del corticosteroide sistemico, al fine di controllare le fasi acute della sintomatologia, è inoltre da considerare solo per brevi cicli (uno o due cicli all'anno, in aggiunta all'uso di corticosteroide nasale), valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio e i possibili effetti collaterali. L'intervento chirurgico va preso in considerazione nei pazienti "fitting" per questa opzione terapeutica. Tale approccio di pratica clinica è in accordo con le indicazioni delle Linee Guida EPOS (2) ed EUFOREA (10), secondo le quali la chirurgia è indicata per i pazienti con poliposi nasale che non rispondano adeguatamente alla terapia medica massimale (steroidi continuativa a livello nasale + eventuale corticosteroide orale solo dopo un'opportuna valutazione del rapporto rischio/beneficio e solo per brevi e pochi cicli all'anno). La terapia biologica in questo contesto può essere utilizzata in caso di controllo inadeguato con la terapia steroidea locale, prima o dopo l'intervento chirurgico e/o steroide orale, in base alle caratteristiche fenotipiche del paziente, alle diverse indicazioni specifiche dei trattamenti disponibili e alle possibilità prescrittive locali. È importante considerare che la chirurgia, soprattutto nei casi di patologia avanzata, non è un intervento risolutivo, ma deve essere vista alla pari degli altri interventi farmacologici, per la gestione della cronicità.

In futuro la terapia biologica e la chirurgia dovrebbero poter coesistere, e il trattamento più appropriato dovrà essere scelto accuratamente sulla base delle caratteristiche del paziente: la terapia biologica potrebbe essere preferita in

pazienti con CRSwNP e comorbidità asmatica in virtù dei minori effetti collaterali e per ottimizzare l'intervento sulla componente infiammatoria che sottende le due patologie; inoltre, potrebbe essere utilizzata prima dell'intervento chirurgico e in sinergia con esso, in modo da agire preventivamente sulla componente infiammatoria e da facilitare la riuscita dell'intervento stesso. La chirurgia continuerebbe ad avere un ruolo centrale nella gestione della patologia e potrebbe essere dedicata alla distruzione delle vie aeree, importante per garantire una migliore efficacia della terapia steroidea topica che il paziente dovrà comunque assumere anche durante il trattamento con farmaco biologico. Il punto cruciale è la comprensione di come e quando integrare le modalità di intervento, cosa che rende indispensabile una valutazione multidisciplinare del paziente per quanto riguarda la funzione nasale, bronco-polmonare, e immunologica.

Uno dei maggiori ostacoli all'accesso al biologico come prima linea viene identificato negli elevati costi di gestione. È quindi necessario identificare le caratteristiche che definiscono il paziente target per l'ottimizzazione del risultato terapeutico e dei costi.

Criteria per la caratterizzazione del paziente da sottoporre a trattamento biologico

Le indicazioni sulla scelta del biologico per il trattamento della CRSwNP sono attualmente definite dalle Linee Guida EPOS (soggetti che presentano una poliposi nasale diffusa bilaterale sottoposti a chirurgia o pazienti non sottoposti a chirurgia, nel caso non siano "fit" per la chirurgia) che soddisfano almeno 3 criteri: infiammazione di tipo 2, due cicli di terapia con steroidi sistemici/anno o controindicazione alla terapia steroidea, bassa QoL definita da SNOT-22 > 40, anosmia, preferibilmente valutata tramite un test olfattivo validato, e presenza di asma (2). Data la specifica azione dei farmaci biologici su specifici bersagli coinvolti nei pathway infiammatori, il rationale per il loro utilizzo si basa sull'identificazione della presenza di biomarker a livello sistemico e tissutale; tuttavia, attualmente manca una specifica indicazione dei biomarker da considerare per l'individuazione del paziente ideale che possa beneficiare maggiormente della terapia biologica, anche a causa della carenza di dati real-world.

Expert Opinion

Come avviene per la decisione terapeutica nei pazienti con asma grave, l'identificazione dello specifico endotipo infiammatorio (endotipizzazione) del paziente potrebbe indirizzare la scelta del trattamento (11,12). La disponibilità del farmaco biologico non deve essere intesa come possibilità di trattare tutti i pazienti, ma proprio a causa della specificità del target è fondamentale identificare quei pazienti che presentano le caratteristiche endotipiche più adatte per essere sottoposti alla terapia, allo scopo di evitare l'inappropriatezza terapeutica. Non tutti i pazienti con CRSwNP presentano manifestazioni che comportano un innesco dell'immunoflogosi. In particolare, il tessuto polipoide risulta meno reattivo alla terapia medica in pazienti che sono già andati incontro a diversi interventi chirurgici e che hanno poi ricidivato: in questi casi, i tessuti della mucosa tendono a diventare sempre più fibrotici, e questo potrebbe determinare una minore

efficacia dei corticosteroidi e dei farmaci biologici: questi casi dovrebbero pertanto essere inquadrati e trattati a livello otorinolaringoiatrico.

La valutazione del paziente dovrebbe includere la citologia nasale (13) associata a un esame bioptico del tessuto polipoide per l'analisi dell'immunoflogosi tissutale attraverso biomarker quali livelli di eosinofilia, di IgE specifiche e di interleuchine, mast cellule, peristina e ulteriori marker tissutali (14,15) (Fig. 1). La raccolta dei dati immunologici permetterebbe l'endotipizzazione e il rapido riconoscimento del tipo di pathway coinvolti, evidenziando i possibili interventi efficaci per controllare l'infiammazione, evitando la fase di rimodellamento più avanzata determinata da una maggiore estensione del fenomeno di sostituzione del tessuto epiteliale funzionale della mucosa nasale con tessuto fibrotico, che a sua volta può determinare una minore responsività alla terapia medica, risultando così in una forma della patologia più difficile da trattare.

Il ruolo dei biomarker a livello nasale nella pratica clinica è tuttavia ancora in fase di studio e si evidenzia la mancanza di un biomarker che possa predire la risposta al trattamento. Inoltre, è necessario verificare attraverso dati di real-world se i livelli di IgE possano suggerire l'efficacia della risposta alla terapia biologica, perché pazienti con bassi livelli di IgE potrebbero comunque beneficiare del trattamento con omalizumab: tale biologico infatti è risultato efficace nel trattamento di pazienti con CRSwNP sia allergici che non allergici per quanto riguarda i sintomi nasali e la QoL (16) e un suo utilizzo limitato ai soli pazienti con elevate IgE potrebbe escludere potenziali beneficiari dal trattamento. In effetti, la letteratura ha sottolineato anche l'importanza del ruolo dell'enterotossina dello *Staphylococcus Aureus* nell'eziopatogenesi della CRSwNP. Questa tossina viene definita un "superantigene", in grado cioè di determinare la produzione di IgE policlonali specifiche nella mucosa nasale, che a loro volta possono innescare l'infiammazione (17), indipendentemente dalla presenza di atopia. Questo pathway infiammatorio è abbastanza comune nei pazienti affetti da CRSwNP e asma e non sempre c'è una correlazione con i livelli di IgE rilevati nel siero.

Nella ricerca di ulteriori marker, invasivi e non, che possano essere predittivi di una migliore risposta al trattamento con omalizumab dei pazienti affetti da CRSwNP sono ancora necessarie conferme derivanti dalla pratica clinica. Nelle analisi di sottogruppo degli studi registrativi POLYP 1 e POLYP 2, omalizumab si è dimostrato efficace indipendentemente dai livelli di concentrazione ematica degli eosinofili al basale, dalla precedente chirurgia, dalla comorbidità asmatica e dalla sensibilità all'aspirina (18). Un recente studio prospettico di real-life svolto su 22 pazienti in Cina ha indicato che punteggi peggiori del Lund-Mackay score (LMS) (indicativi di una maggiore ostruzione dei seni nasali) sono biomarker moderatamente predittivi di un miglioramento dei sintomi soggettivi e della QoL dopo 24 settimane di trattamento con omalizumab. Inoltre, la comorbidità asmatica caratterizzata da riacutizzazioni lievi può essere un biomarker moderatamente predittivo di un miglioramento del senso dell'olfatto in seguito al trattamento con omalizumab per 24 settimane (19). Di conseguenza, ulteriori studi, anche nella popolazione caucasica,

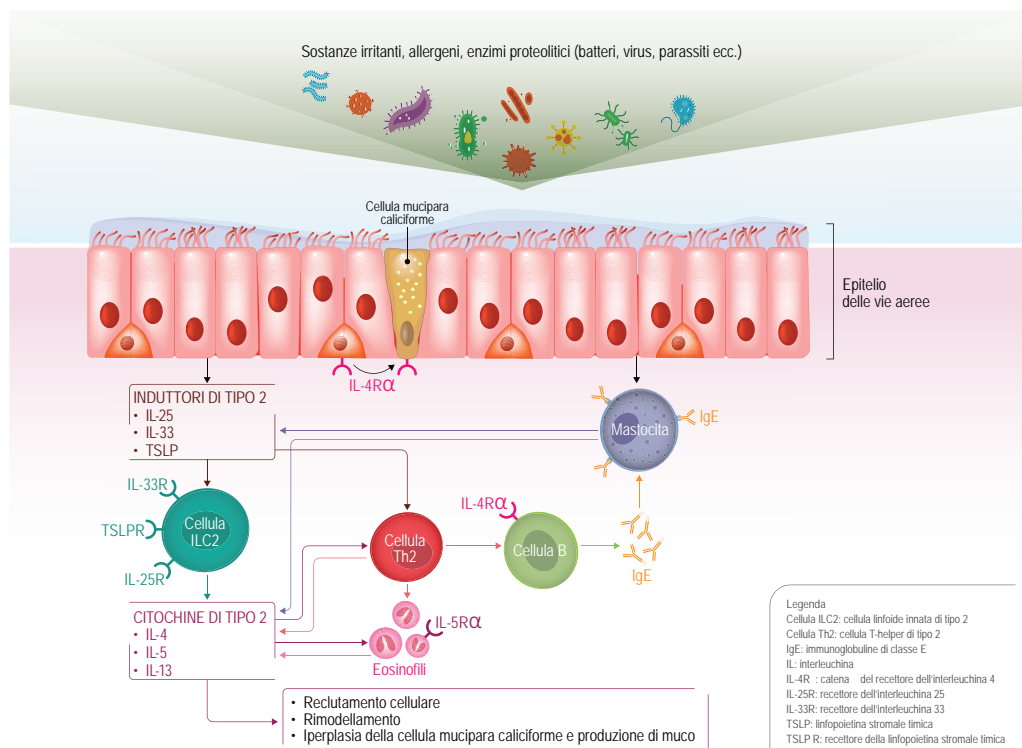


Fig. 1 - Schema dei principali player coinvolti nell'infiammazione di tipo 2.

saranno necessari per determinare il ruolo di questi biomarker per definire quali pazienti possono avere una migliore risposta a omalizumab.

Tutto ciò arricchisce ulteriormente il quadro dei biomarker da tenere in considerazione nella scelta del miglior trattamento terapeutico per il paziente.

In quest'ottica, la raccolta di dati real-world e l'implementazione dei registri quali il Rhinosinusitis Italian Network (RINET) permetteranno in futuro di avere informazioni sulle caratteristiche dei pazienti e sui corrispondenti outcome associati al trattamento, con un monitoraggio nel tempo dei biomarker e la possibile identificazione di quelli maggiormente utili per la scelta della terapia e per la definizione della sua efficacia. La valutazione dei dati potrebbe idealmente facilitare la scelta tra biologico, trattamento farmacologico e/o chirurgia e fornire indicazioni anche sulla scelta tra i diversi biologici disponibili.

La valutazione delle esigenze del paziente, attraverso colloqui con lo specialista o con i "patient reported outcome" è di fondamentale importanza per l'empowerment del paziente, che viene coinvolto nella decisione terapeutica: quest'ultima deve essere calibrata in relazione alle problematiche del paziente e alle sue aspettative. Viene sottolineato dagli specialisti come sia centrale il dialogo con il paziente, affinché egli comprenda le potenzialità ma anche i potenziali limiti del farmaco biologico.

La multidisciplinarietà come strumento per il miglioramento della gestione del paziente con CRSwNP

Alla luce di quanto evidenziato sul percorso diagnostico e terapeutico emerge chiaramente l'importanza della multidisciplinarietà come lo strumento più adatto per la gestione

del paziente complesso con CRSwNP. In particolare, per l'uso dei farmaci biologici, si configura la necessità di competenze specialistiche adeguate che tengano conto delle diverse componenti della patologia (coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori, allergie, ipersensibilità ai farmaci, infezioni ricorrenti, valutazione delle strutture nasali e della QoL del paziente) e di un centro di riferimento di area dove il paziente possa essere assistito. Nell'esperienza clinica real-life sono comuni le situazioni complesse, con pazienti con una storia di patologia di lunga durata, sottoposti a trattamenti diversi anche per le comorbidità presenti, per i quali la decisione terapeutica risulta complicata e non chiaramente definita dalle Linee Guida. Per questi pazienti l'intervento multidisciplinare è determinante; l'introduzione di approcci innovativi come l'utilizzo dell'intelligenza artificiale può rappresentare un supporto nell'identificazione di migliori strategie terapeutiche, in relazione all'elevato numero di possibili comorbidità (20).

Expert Opinion

La multidisciplinarietà deve diventare la realtà per la gestione della CRSwNP in tutte le aree del territorio nazionale. In alcune zone essa è già messa in pratica con l'istituzione di ambulatori condivisi tra pneumologo, allergologo e otorinolaringoiatra, a cui si affiancano di volta in volta in casi specifici altre figure specialistiche necessarie per la valutazione delle comorbidità. Gli ambulatori sono istituiti con cadenza regolare o al bisogno, secondo le disponibilità della struttura e degli specialisti. Anche in assenza di un ambulatorio condiviso, l'assistenza multidisciplinare al paziente con CRSwNP deve essere assicurata attraverso la registrazione degli esami in una cartella condivisa per via telematica. In

questo modo, in caso di necessità, lo specialista di riferimento può rapidamente confrontarsi con le altre figure specialistiche che hanno già a disposizione tutti i dati necessari alla valutazione del caso.

L'organizzazione degli esperti in reti come quella del RINET assicura uno scambio costante di informazioni tra specialisti della stessa area, ma anche tra aree lontane, permettendo la condivisione di conoscenze, la discussione di casi clinici e l'accesso al database per i dati di real-life. La condivisione delle conoscenze e la collaborazione trasversale, con il superamento delle barriere tra le specialità, riducono potenzialmente le probabilità di intraprendere trattamenti inefficaci.

Affinché i percorsi del paziente a livello ospedaliero e territoriale siano adeguatamente strutturati, sono richiesti interventi in sede regionale e aziendale, a partire dalla condivisione con le istituzioni delle informazioni sulle necessità terapeutiche per le opportune considerazioni economiche. Va inoltre portata all'attenzione delle istituzioni la necessità di realizzazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dove mancante.

Conclusioni

Il percorso del paziente con CRSwNP è reso complesso dai numerosi sintomi e comorbidità che concorrono alla definizione della gravità della malattia. L'avvento dei farmaci biologici rappresenta un potenziale miglioramento del trattamento e della QoL dei pazienti. L'approccio al farmaco biologico deve essere ottimizzato nella pratica clinica attraverso la discussione e il confronto tra gli specialisti, in modo che possa essere indirizzato a quei pazienti che ne possono maggiormente beneficiare, per ridurre l'inappropriatezza terapeutica e il burden economico.

L'approccio multidisciplinare, l'organizzazione in reti e l'utilizzo dei registri sono individuati come le strategie fondamentali per la definizione di un linguaggio comune tra gli specialisti e il paziente, per implementare il collegamento tra centri specialistici e territorio, la diagnosi e la gestione del paziente, con l'obiettivo della personalizzazione della cura.

Acknowledgements

We would like to thank Caterina Lucchini, independent medical writer, and Health Publishing & Services Srl for their editorial support. We would like to thank the study group of experts who participated to the macroregional meetings for their contribution to this paper: Elona Begvarfaj, Francesco Berni Canani, Luisa Brussino, Francesco Bussu, Mauro Cancian, Paolo Giocondo Castelnuovo, Andrea Ciofalo, Caterina Colangelo, Fabiano Di Marco, Chiara Frignani, Massimiliano Garzaro, Alessia Gatta, Enrico Heffler, Fabio Lena, Daniela Lucidi, Simona Marconi, Gian Luigi Marseglia, Simonetta Masieri, Yaser Musallam, Giorgio Piacentini, Pietro Pirina, Fabio Luigi Massimo Ricciardolo, Francesca Spinelli, Andrea Vianello, Danilo Raffaele Villalta.

Disclosures

Conflict of interest: **ME** is an employee of Novartis Farma. **FM** received financial support as principal investigator from

AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi and received speaker fees from Angelini Pharma, AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Neopharmed Gentili, Novartis e Sanofi. **MBB** received speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi. **MC** received research support from AstraZeneca e GlaxoSmithKline and received speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was funded by Novartis Farma (Milan, Italy) in adherence to Good Publication Practice Guidelines

Bibliografia

- Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):86. [CrossRef PubMed](#)
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl S29):1-464. [CrossRef PubMed](#)
- De Corso E, Bilò MB, Matucci A, et al. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. *J Pers Med*. 2022;12(5):846. [CrossRef PubMed](#)
- Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021;14:127-134. [CrossRef PubMed](#)
- Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013;123(1):57-63. [CrossRef PubMed](#)
- Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1512-1516. [CrossRef PubMed](#)
- Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1434-1453.e9. [CrossRef PubMed](#)
- European Medicines Agency. Dupixent (Dupilumab). Summary of Product Characteristic 2021 [Online](#)
- European Medicines Agency. Xolair (Omalizumab). Summary of Product Characteristic 2020 [Online](#)
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319. [CrossRef PubMed](#)
- Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. [CrossRef PubMed](#)
- Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al; on behalf of the U-BIOPRED Study Group. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938. [CrossRef PubMed](#)
- Paoletti G, Malvezzi L, Riccio AM, et al. Nasal cytology as a reliable non-invasive procedure to phenotype patients with type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*. 2022;15(11):100700. [CrossRef PubMed](#)
- Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):679-692. [CrossRef PubMed](#)
- Danielides G, Lygeros S, Kanakis M, Naxakis S. Periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis: A contemporary systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(12):1535-1550. [CrossRef PubMed](#)
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-6.e1. [CrossRef PubMed](#)



17. Calabrese C, Seccia V, Pelaia C, et al. S. aureus and IgE-mediated diseases: pilot or copilot? A narrative review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(6):639-647. [CrossRef PubMed](#)
18. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(1):135-141. [CrossRef PubMed](#)
19. Zheng M, Sima Y, Liu C, et al. Clinical effectiveness and potential predictability of omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma based on the noninvasive markers – A real-life prospective study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(10):100702. [CrossRef PubMed](#)
20. Morandini P, Laino ME, Paoletti G, et al. Artificial intelligence processing electronic health records to identify commonalities and comorbidities cluster at Immuno Center Humanitas. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(6):e12144. [CrossRef PubMed](#)
21. European Medicines Agency. Nucala (Mepolizumab). Summary of Product Characteristic 2022 [Online](#)



New technologies in the surgical management of endometriosis

Francesca Massimello¹, Attilio Di Spezio Sardo², Giuseppe Bifulco², Stefano Angioni³, Vito Cela^{1,2}

¹Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa - Italy

²Department Integrated Maternal-Child Care, AOU Federico II of Napoli, Napoli - Italy

³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cagliari, Cagliari - Italy

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a very common disease that affects up to 10% of the female population. Although medical therapy represents the first-line treatment for endometriosis, it does not always manage to control symptoms. Laparoscopy represents the standard surgical treatment in endometriosis. Robotic-assisted laparoscopy is an innovative mini-invasive surgical technique. Its application in gynecological surgery and in endometriosis has increased in the last decade. Our purpose is to offer an overview of the role of robotic-assisted laparoscopy in the surgical treatment of endometriosis.

Methods: We evaluated studies dealing with the new technique in surgery for endometriosis with a focus on robotic surgery. We performed a compressive literature research on PubMed and the Cochrane Library in December 2022.

Expert opinion: Robotic-assisted surgery is a feasible and safe approach to endometriosis surgery and is super-imposable to laparoscopy in terms of complication rate, blood loss, hospitalization, and long-term improvement of symptoms.

The effect of robotic-assisted surgery on operative time is still contradictory and needs to be further investigated. Robotic-assisted laparoscopic surgery can provide particular benefit in the management of women with severe endometriosis secondary to its advantage in surgical precision and ergonomics.

Indocyanine green fluorescence angiography could be useful to assist in the vascularization of ureters and bowel anastomosis, to prevent postoperative complication and leakage.

Keywords: Deep endometriosis, Endometriosis, Indocyanine green, Laparoscopy, Robotic surgery, Surgical treatment

Introduction

Endometriosis is a chronic disease characterized by functional endometrial-like tissue located outside the uterus (1,2). Endometriosis manifestations could range from asymptomatic cases to severe chronic diseases characterized by pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, neurologic pain, dyschezia, dysuria, and infertility (1-3). Despite its high prevalence, the severity of symptoms, and its high socioeconomic impact, the real incidence of endometriosis is unknown (1,2). It is estimated that this condition affects 2%-10% of reproductive

age women and up to 50% of infertile women. Moreover, a significant delay between the onset of first symptoms and a reliable diagnosis has been demonstrated (2).

Endometriosis can be divided into superficial peritoneal implants, ovarian endometriomas, and deep infiltrating endometriosis (DIE), in which ectopic implants infiltrate the peritoneum >5 mm (4). Endometriotic cells preserve the capability of response to sex hormones, causing cyclic bleedings, chronic inflammation, adhesion formation, and anatomic distortion (1).

Treatment for endometriosis should be customized according to symptoms, the stage of the disease, and the desire of pregnancy. In asymptomatic patients with an incidental diagnosis, periodic follow-up with ultrasound monitoring can be considered (2).

Medical therapy should always be used as the first line in endometriosis treatment. The current recommendation includes combined hormonal contraceptive and progestogen; meanwhile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist, GnRH antagonist, and aromatase inhibitors are considered as a second-line medical treatment. Danazol is no longer described as a medical treatment for endometriosis-associated pain (2).

Received: December 12, 2022

Accepted: February 21, 2023

Published online: March 17, 2023

Corresponding author:

Vito Cela, MD
Division of Obstetrics and Gynecology
Department of Clinical and Experimental Medicine
University of Pisa
Pisa - Italy
celav2001@gmail.com



Surgery for endometriosis may include complex procedures that can involve significant complications (3,5). Surgical approach should be considered only in select cases, as in refractory pain or symptoms that don't respond to medical therapy and significantly impact the quality of life (QoL) of patients, in case of organ dysfunction or obstruction, or risk of malignancy (2). In these patients, surgery results in a significant improvement in pain and QoL (6). The complete excision of endometriosis offers good long-term symptomatic relief, especially in cases with severe or debilitating symptoms (7,8).

The impact of surgical treatment on infertility is still debated (2,9). Surgery may have a beneficial impact on the chance of spontaneous conception (10), although surgery should be considered cautiously, secondary to the risk of damage to ovarian reserve, in particular among patients with endometrioma. In the absence of other contraindications to surgery, in case of infertility, assisted reproductive technology is generally preferred as the first-line treatment (2,10,11).

Mini-invasive surgery represents the standard surgical treatment in endometriosis, secondary to the advantages in visualization, shorter hospital stays, faster recovery, and better cosmetic results compared to laparotomy (2,3).

Robotic-assisted laparoscopy and endometriosis

Robotic-assisted laparoscopy (RAL) is an emerging innovation in mini-invasive technique, developed in order to overcome some limitation of standard laparoscopy (LPS) (12). RAL guarantees better surgical field visualization through high-resolution 3D view, better mobility thanks to the wrist-like motion of the robotic arms, a tremor-free handling, direct control of surgeons' three or four arms, and an improved ergonomics. This technique increases the abilities in LPS suturing, knot-tying, lysis of adhesions, and retroperitoneal exploration (12-16). Moreover, the higher degree of freedom in motion and the possibility of working in a parallel console facilitate training of the less expert surgeons and reduce the learning curve of RAL compared to LPS (12,13,17). Practically, robots make LPS easy.

Recently, the use of RAL in gynecological surgery has increased. Nevertheless, RAL presents significant limitations in the lack of tactile feedback (14). One of the biggest limitations of RAL is the significantly higher cost compared to LPS, which restricts its application, in particular, easy procedure (12,15,18). Regarding endometriosis surgery, there are no data comparing RAL to LPS in ovarian endometriomas. The procedure is easily performed by LPS surgery; therefore, the use of RAL would not be a cost-effective option and it should not be recommended (13).

Surgery for DIE may include complex procedures such as extensive adhesiolysis, ureterolysis, partial bladder or bowel resection, ureteral resection, and reanastomosis (Fig. 1) (3). DIE treatment needs high surgical skills and wide experience to achieve the radicality and to preserve, as much as possible, the vascularization and the neurovegetative function of the pelvic organs. Major complications from surgery for deep endometriosis can occur in 3.9% of cases (3).

Many studies have shown that RAL is a feasible and safe alternative to LPS for the treatment of endometriosis (5,18-21). A systematic review from Restaino et al (5) and the prospective randomized trial LAROSE (19) confirmed that RAL

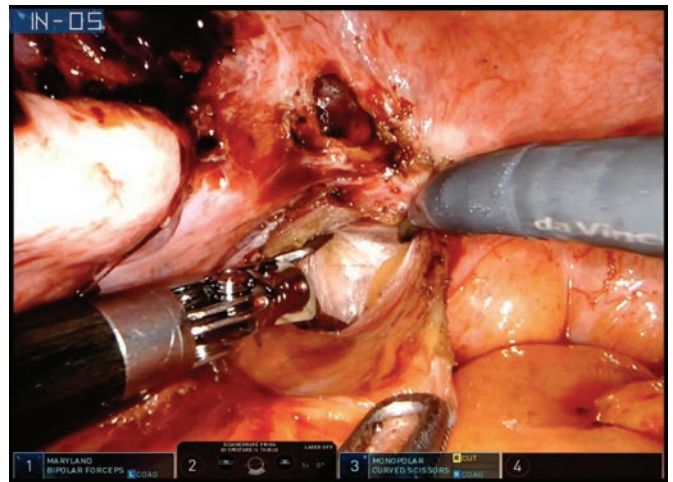


Fig. 1 - Robotic-assisted left ureterolysis with DaVinci® Xi in a patient with left uterosacral deep infiltrating endometriosis nodule.

and LPS are superimposable in terms of blood loss, complication rate, hospital stay, and both significantly improved pain and QoL after intervention. One of the major concerns about RAL is the possible increase in operative time compared to LPS (5,20,22). Docking time represents critical factors in determining the operation time (17). Restaino et al (5) reported an increase of operative time in RAL, despite the elimination of docking time, although the authors highlight that none of the study analyzed mentioned the learning curve for RAL procedures. The authors hypothesized that surgeon expertise with RAL could explain the increase in operative time (5).

Raimondo et al (23) compared perioperative outcome in a multicentric prospective study of 44 cases with stage III to IV endometriosis eradication performed by two surgeons proficient in both LPS and RAL. Data showed no significant difference between the two groups regarding operative time, confirming the importance of an adequate training of the operator approach to this innovative surgical technique.

Moreover, in a large retrospective study by Magrina et al (24) of patients affected by severe endometriosis, the authors observed that RAL results in shorter mean operative time, after adjusting the findings for age, blood loss, and number of procedures per patient.

It is worth to notice that the most encouraging result has been observed in advanced stage endometriosis, a procedure that requires demanding surgical effort (5,23-25). In previous published case series (26-28), RAL has demonstrated a high success rate in patients with stage IV endometriosis with colorectal involvement. Moreover, the postoperative follow-up showed a high pregnancy rate, significant decrease in pain symptoms, and a significant improvement of QoL (26-28).

In the case study from Ercoli et al. (29) on 33 women with retro-cervical endometriosis not involving rectal mucosa treated with RAL surgery, all nodules were shaved completely, independent by size, without major complications and with a low rate of segmental resection. Despite the large variety of procedures performed in this case series (ureterolysis, ureteral and rectovaginal nodule excision, bowel resection, uterosacral ligament resection, excision of posterior vaginal fornix



Fig. 2 - Opening of the right pararectal fossa with lateromedial approach to isolate a right uterosacral deep infiltrating endometriosis nodule with DaVinci® Xi.

and of peritoneal nodules), operative times were superimposable to those reported for LPS (Fig. 2) (29,30). The authors attributed the results to the highly precise surgery obtainable by RAL.

In two recent case studies (31,32), RAL has been successfully applied to nerve-sparing eradication of DIE, confirming the possible benefit of RAL in nerve-sparing surgery.

Indocyanine green in endometriosis

Endometriosis has a pleiomorphic appearance and it is not always easily recognizable (33). The use of indocyanine green (ICG) dye, as a support in surgery for endometriosis, has been spreading over the last few years. After its intravenous administration, using near-infrared (NIR) cameras, ICG can be perceived as the emission of fluorescent light (34). ICG may improve the diagnosis of endometriosis and allow an accurate intraoperative real-time assessment of tissue vascularization thanks to its ability to bind plasma proteins (33-35).

ICG fluorescence may be considered as a good diagnostic and screening test for DIE and peritoneal endometriosis. In a previous clinical trial, the use of NIR-ICG had high positive predictive value, specificity, negative predictive value, and sensitivity (36,37).

The Firefly™ technology is incorporated in the main robotic platforms and used for NIR imaging to detect injected ICG dye.

Levey was the first to use DaVinci® Si's fluorescent technology with ICG for increase in the detection and improvement of the surgical management of endometriosis (33). The use of ICG for detecting endometriosis in RAL has subsequently spread (38,39).

The ability of the 3D robotic Firefly™ imaging of DaVinci® Si Surgical System compared with 2D LPS on the detection of non-visible endometriosis has been investigated by Vizzielli et al (37). The authors observed higher sensibility and specificity in ICG fluorescence imaging in detecting endometriosis compared to simple white light imaging. The differences

did not reach statistical significance. However, in the trial by Jayakumaran et al (35), the performance of 3D robotic ICG fluorescence imaging in detecting endometriotic lesions had overcome the one of white light 3D robotic imaging and 2D LPS imaging.

ICG fluorescence is helpful in separating the endometriotic nodules from the healthy tissue. It has been used to guide shaving of bowel DIE nodules (40-42). In case of bowel involvement, ICG could be used to evaluate shaving feasibility and to better define the limits between nodule and healthy tissue (Fig. 3) (42).

Moreover, intravenous administration of ICG can be used to intraoperatively investigate ureteral perfusion to identify local ischemia (43). In case of bowel resection, it allows to assess the perfusion of the bowel, select the transaction line as well as evaluate the adequacy of the blood supply to anastomosis (Fig. 4) (44,45).

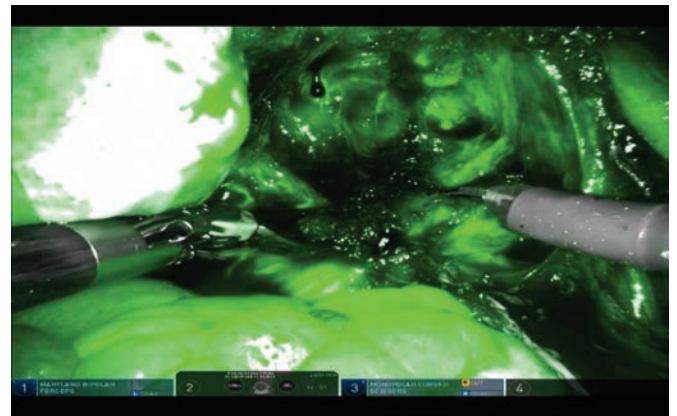


Fig. 3 - View of a rectal deep infiltrating endometriosis nodule (dark) after intravascular administration of indocyanine green dye with robotic Firefly™ imaging of DaVinci® Xi.

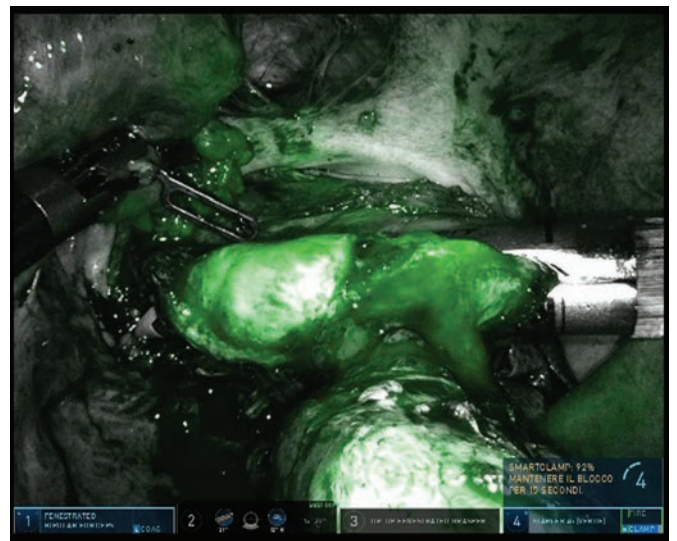


Fig. 4 - Use of indocyanine green dye to study the adequacy of vascularization prior to rectal resection with robotic Firefly™ imaging of DaVinci® Xi.

Previous retroperitoneal surgery, fibrosis, and the reduction of neoangiogenesis related to the use of estrogen-progestin or GnRH agonist may alter microcirculation of endometriotic lesions and could influence the success of this method (16).

Conclusion

RAL is a safe and feasible option and it might be considered an alternative to LPS in the surgical treatment of endometriosis. Some studies suggest that the use of RAL could cause an increase in operative use, although other trials demonstrate that operative time in RAL is superimposable to that of LPS if the procedure is performed by a trained and skilled surgeon.

Moreover, several studies had demonstrated the non-inferiority of RAL to LPS in terms of intraoperative and postoperative complication rate, blood loss, and hospital stay. Both the techniques significantly improve pain symptoms and QoL.

The advantages of the robotic platform are more pronounced in patients with severe endometriosis. In fact, the procedures required in these patients are more complex and the surgeon can benefit from the high surgical precision and decreasing fatigue of surgeons related to robotic platforms.

ICG fluorescence seems to be a good diagnostic test for guiding the surgeons to the approach to endometriosis. The data of the scientific literature are still not of adequate quality to recommend its systematic use. The use of ICG fluorescence for vascularization is fundamental for the choice of the correct site of transection to avoid failure of anastomotic site and leakages.

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.

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):9. [CrossRef PubMed](#)
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guidelines: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. [CrossRef PubMed](#)
- Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2020 Oct 23 [cited 2022 Nov 14];10(10):CD011031. Available from: [CrossRef PubMed](#)
- Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351-352. [CrossRef PubMed](#)
- Restaino S, Mereu L, Finelli A, et al. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg*. 2020;14(5):687-694. [CrossRef PubMed](#)
- Arcoverde FVL, Andres MP, Borrelli GM, Barbosa PA, Abrão MS, Kho RM. Surgery for endometriosis improves major domains of quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(2):266-278. [CrossRef PubMed](#)
- Angioni S, Peiretti M, Zirone M, et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1629-1634. [CrossRef PubMed](#)
- Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, et al. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. *Arch Surg*. 2009;144(3):234-239. [CrossRef PubMed](#)
- Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod*. 2009;24(2):254-269. [CrossRef PubMed](#)
- Gale J, Singh SS. A practical approach to fertility considerations in endometriosis surgery. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49(2):241-256. [CrossRef PubMed](#)
- Vercellini P, Barbara G, Somigliana E. Which treatments are effective for endometriosis-related infertility? *Fertil Steril*. 2020;113(2):328-329. [CrossRef PubMed](#)
- Moon AS, Garofalo J, Koirala P, Vu MT, Chuang L. Robotic surgery in gynecology. *Surg Clin North Am*. 2020;100(2):445-460. [CrossRef PubMed](#)
- Cela V, Obino ME, Sergiampietri C, et al. The role of robotics in the management of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2017;69(5):504-516. Accessed November 14, 2022. [Online PubMed](#)
- Lawrie TA, Liu H, Lu D, et al. Robot-assisted surgery in gynaecology. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2019 Apr 15 [cited 2022 Nov 14]; 4(4):CD011422. Available from: [CrossRef PubMed](#)
- Nezhat C, Saberi NS, Shahmohamady B, Nezhat F. Robotic-assisted laparoscopy in gynecological surgery. *JSLs*. 2006;10(3):317-320. [PubMed](#)
- Mosbrucker C, Somani A, Dulemba J. Visualization of endometriosis: comparative study of 3-dimensional robotic and 2-dimensional laparoscopic endoscopes. *J Robot Surg*. 2018;12(1):59-66. [CrossRef PubMed](#)
- Nagendran M, Gurusamy KS, Aggarwal R, Loizidou M, Davidson BR. Virtual reality training for surgical trainees in laparoscopic surgery. *Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013 Aug 27 [cited 2022 Nov 13]; 2013(8): CD006575. Available from: [CrossRef PubMed](#)
- Carvalho L, Abrão MS, Deshpande A, Falcone T. Robotics as a new surgical minimally invasive approach to treatment of endometriosis: a systematic review. *Int J Med Robot*. 2012;8(2):160-165. [CrossRef PubMed](#)
- Soto E, Luu TH, Liu X, et al. Laparoscopy vs. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE): a multicenter, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(4):996-1002.e3. [CrossRef PubMed](#)
- Chen SH, Li ZA, Du XP. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery in the treatment of advanced stage endometriosis: a meta-analysis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):422-426. [CrossRef PubMed](#)
- Siesto G, Ieda N, Rosati R, Vitobello D. Robotic surgery for deep endometriosis: a paradigm shift. *Int J Med Robot*. 2014;10(2):140-146. [CrossRef PubMed](#)
- Liu C, Perisic D, Samadi D, Nezhat F. Robotic-assisted laparoscopic partial bladder resection for the treatment of infiltrating



- endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(6):745-748. [CrossRef PubMed](#)
23. Raimondo D, Alboni C, Orsini B, et al. Comparison of perioperative outcomes between standard laparoscopic and robot-assisted approach in patients with rectosigmoid endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(9):1740-1746. [CrossRef PubMed](#)
 24. Magrina JF, Espada M, Kho RM, Cetta R, Chang YHH, Magtibay PM. Surgical excision of advanced endometriosis: perioperative outcomes and impacting factors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6):944-950. [CrossRef PubMed](#)
 25. Bedaiwy MA, Rahman MY, Chapman M, et al. Robotic-assisted hysterectomy for the management of severe endometriosis: a retrospective review of short-term surgical outcomes. *JSL.* 2013;17(1):95-99. [CrossRef PubMed](#)
 26. Pellegrino A, Damiani GR, Trio C, et al. Robotic shaving technique in 25 patients affected by deep infiltrating endometriosis of the rectovaginal space. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1287-1292. [CrossRef PubMed](#)
 27. Morelli L, Perutelli A, Palmeri M, et al. Robot-assisted surgery for the radical treatment of deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: short- and mid-term surgical and functional outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(3):643-652. [CrossRef PubMed](#)
 28. Abo C, Roman H, Bridoux V, et al. Management of deep infiltrating endometriosis by laparoscopic route with robotic assistance: 3-year experience. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(1):9-18. [CrossRef PubMed](#)
 29. Ercoli A, Bassi E, Ferrari S, et al. Robotic-assisted conservative excision of retrocervical-rectal deep infiltrating endometriosis: a case series. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(5):863-868. [CrossRef PubMed](#)
 30. Collinet P, Leguevaque P, Neme RM, et al. Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study. *Surg Endosc.* 2014;28(8):2474-2479. [CrossRef PubMed](#)
 31. Alboni C, Farulla A, Facchinetti F, Ercoli A. Robot-assisted nerve-sparing resection of bilateral parametrial deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(1):18-19. [CrossRef PubMed](#)
 32. Kanno K, Andou M, Aiko K, et al. Robot-assisted nerve plane-sparing eradication of deep endometriosis with double-bipolar method. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(4):757-758. [CrossRef PubMed](#)
 33. Levey KA. Use of fluorescence imaging technology to identify peritoneal endometriosis: a case report of new technology. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(2):e63-e65. [CrossRef PubMed](#)
 34. Ianieri MM, Della Corte L, Campolo F, et al. Indocyanine green in the surgical management of endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(2):189-199. [CrossRef PubMed](#)
 35. Jayakumaran J, Pavlovic Z, Fuhrich D, Wiercinski K, Buffington C, Caceres A. Robotic single-site endometriosis resection using near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green: a prospective case series and review of literature. *J Robot Surg.* 2020;14(1):145-154. [CrossRef PubMed](#)
 36. Cosentino F, Vizzielli G, Turco LC, et al. Near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis lesions (Gre-Endo Trial): a pilot study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(7):1249-1254. [CrossRef PubMed](#)
 37. Vizzielli G, Cosentino F, Raimondo D, et al. Real three-dimensional approach vs two-dimensional camera with and without real-time near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(10):1330-1338. [CrossRef PubMed](#)
 38. Tang NZ, Goldman TL, Prabakar C. Robotically-assisted laparoscopic resection of endometriosis using firefly technology. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(6S):S151. [CrossRef PubMed](#)
 39. Guan X, Nguyen MTA, Walsh TM, Kelly B. Robotic single-site endometriosis resection using firefly technology. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23(1):10-11. [CrossRef PubMed](#)
 40. Bar-Shavit Y, Jailliet L, Chauvet P, Canis M, Bourdel N. Use of indocyanine green in endometriosis surgery. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1136-1137. [CrossRef PubMed](#)
 41. De Neef A, Cadière GB, Bourgeois P, Barbieux R, Dapri G, Fastrez M. Fluorescence of deep infiltrating endometriosis during laparoscopic surgery: a preliminary report on 6 cases. *Surg Innov.* 2018;25(5):450-454. [CrossRef PubMed](#)
 42. Cela V, Papini F, Vacca C, et al. Clinical use of indocyanine green in bowel endometriosis surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(7):1275-1276. [CrossRef PubMed](#)
 43. Raimondo D, Borghese G, Mabrouk M, et al. Use of indocyanine green for intraoperative perfusion assessment in women with ureteral endometriosis: a preliminary study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(1):42-49. [CrossRef PubMed](#)
 44. Seracchioli R, Raimondo D, Arena A, Zanello M, Mabrouk M. Clinical use of endovenous indocyanine green during rectosigmoid segmental resection for endometriosis. *Fertil Steril.* 2018;109(6):1135. [CrossRef PubMed](#)
 45. Malzoni M, Iuzzolino D, Rasile M, et al. Surgical principles of segmental rectosigmoid resection and reanastomosis for deep infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):258. [CrossRef PubMed](#)

Percorso diagnostico-terapeutico e modello organizzativo per l'erogazione della terapia genica nelle distrofie retiniche ereditarie in real-life

Francesco Bandello¹, Maurizio Battaglia Parodi¹, Leonardo Colombo², Fabrizio Giansanti³, Francesco Saverio Mennini⁴, Marcello Pani⁵, Francesco Parmeggiani^{6,7}, Ugo Procoli⁸, Stanislao Rizzo^{5,9}, Annalisa Scopinaro¹⁰, Andrea Sodi¹¹, Annamaria Staiano¹², Giovanni Staurenghi¹³, Ugo Trama¹⁴, Francesca Simonelli¹⁵

¹Clinica Oculistica, Università Vita-Salute, IRCCS San Raffaele, Milano - Italy; ²Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano - Italy; ³Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze - Italy; ⁴Centre for Economics and International Studies – Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy; ⁵Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli IRCCS, Roma - Italy; ⁶Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Ferrara - Italy; ⁷Centro per la Retinite Pigmentosa della Regione Veneto (Rete ERN-EYE), Ospedale di Camposampiero, Azienda ULSS6 Euganea, Padova - Italy; ⁸Azienda Ospedaliera Policlinico consorziale di Bari, Bari - Italy; ⁹Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy; ¹⁰UNIAMO, Federazione Italiana Malattie Rare, Roma - Italy; ¹¹Clinica Oculistica, Università degli studi di Firenze, Firenze - Italy; ¹²Università degli Studi “Federico II”, Napoli - Italy; ¹³Ospedale Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli e Sacco, Milano - Italy; ¹⁴Direzione Politica del Farmaco e dei Dispositivi Regione Campania, Napoli - Italy; ¹⁵Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Italy

Diagnostic-therapeutic pathway and organizational model for gene therapy in the administration of congenital retinal dystrophies in real-life

Background: Leber congenital amaurosis is the first form of inherited retinal dystrophy (IRD) treated with a gene therapy approach using voretigene neparvovec (VN). To date, 42 patients have been treated, 25 of whom, treated at Clinica Oculistica Vanvitelli (Naples), have shown – after 45 days of treatment – a significant increase in dim-light visual function, a widening of the visual field, and an increase in central visual acuity.

Objective: A workshop has been organized to foster rapid access, investigate the current organizational scenario, and identify a value framework suitable for making gene therapy delivery efficient in terms of efficacy, safety, and sustainability.

Methods: The workshop involved 14 experts in clinical genetics, ophthalmology, and vitreoretinal surgery. All experts were subjected to questions related to three topics: diagnostic-therapeutic pathway of IRD patients, essential requirements for gene therapy delivery centres, and standardized model for therapy delivery. All contributions were judged to be of equal value.

Results: The panel identified: the steps of the diagnostic pathway to achieve early diagnosis; the essential criteria that delivery centres must possess in terms of experience, multidisciplinary team, and technical equipment; a standardized model for VN administration.

A network of few centres was identified as the best organizational model for VN delivery since it would ensure the gaining of experience and clinical excellence.

Conclusion: This paper provides a perspective that can be used as a starting point to standardize the diagnostic-therapeutic pathway of IRD patients and define the essential requirements that centres must meet for VN administration.

Keywords: Congenital retinal dystrophies, Diagnostic-therapeutic pathway, Gene therapy, Leber congenital amaurosis, Value framework, Voretigene neparvovec

Introduzione

Le distrofie retiniche ereditarie (DRE) sono malattie rare, geneticamente determinate e progressive, in cui, per il

coinvolgimento di geni e di meccanismi eziopatogenetici differenti, si assiste alla progressiva degenerazione dei fotorecettori retinici (coni e bastoncelli). Esse sono generalmente monogeniche e causate da una mutazione di uno tra circa oltre 200 geni coinvolti nella codifica di proteine fondamentali per il ciclo visivo. Il danno fotorecettoriale porta nel tempo a un progressivo deficit visivo e a una compromissione della visione notturna e del campo visivo periferico. Le DRE, i cui sintomi compaiono durante l'infanzia, costituiscono una delle principali cause dell'ipovisione (1).

Tra le distrofie retiniche ereditarie, l'amaurosi congenita di Leber rappresenta la causa più frequente di cecità infantile con un'incidenza di 2-3 casi su 100.000 bambini nati vivi e una prevalenza stimata a 1 su 81.000 bambini (2-4). L'amaurosi

Received: January 23, 2023

Accepted: March 7, 2023

Published online: March 23, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Francesca Simonelli
Piazza Luigi Miraglia 2
80138 Napoli - Italy
francesca.simonelli@unicampania.it



congenita di Leber è la prima tra le forme di DRE a essere trattata con una terapia genica. Voretigene neparvovec (VN) è un vettore di trasferimento genico che utilizza un vettore virale adeno-associato con proteine del capsido di sierotipo 2 (AAV2) come veicolo per il trasporto verso la retina del cDNA che codifica per la proteina umana dell'epitelio pigmentato retinico di 65 kDa (hRPE65). VN si basa sull'utilizzo dell'AAV presente in natura utilizzando tecniche di DNA ricombinante. La terapia genica fornisce una copia sana del gene malato. Iniettato nell'occhio, il vettore virale rilascia la copia funzionante del gene a livello delle cellule retiniche, nelle quali riesce a ripristinare la produzione dell'enzima mancante. Ad oggi sono 42 i pazienti che in Italia hanno già ricevuto il trattamento con VN. Di questi, 12 pazienti pediatrici sono stati trattati presso la Clinica Oculistica dell'Università degli Studi "Luigi Vanvitelli" di Napoli, mostrando dopo 45 giorni dal trattamento un significativo miglioramento della funzione visiva in condizioni di scarsa luce, un allargamento del campo visivo e un aumento dell'acutezza visiva centrale, indici di successo terapeutico (5,6). Nonostante gli ottimi risultati ottenuti nella maggior parte dei pazienti trattati, le analisi dei dati raccolti hanno dimostrato come si registri un minor successo terapeutico nei pazienti con età maggiore; ciò conferma la necessità di un intervento tempestivo per ottenere il miglior risultato possibile. La terapia genica, infine, ha mostrato un buon profilo di sicurezza nei pazienti trattati.

Obiettivo

Con lo scopo di favorirne un rapido accesso, si è ritenuto utile indagare l'attuale scenario organizzativo e identificare un

"value framework" adatto a rendere efficiente l'erogazione della terapia genica VN in termini di efficacia clinica, sicurezza e sostenibilità. In linea con tale obiettivo è stato organizzato il "Working Group: Gene Therapies nelle distrofie retiniche ereditarie", che ha analizzato l'attuale percorso diagnostico-terapeutico e i criteri necessari che il centro erogatore deve possedere affinché possa somministrare la terapia genica VN, garantendo al paziente le massime efficacia e sicurezza.

Il Working Group

Alla riunione del Working Group, tenutasi nel gennaio del 2022, ha partecipato un panel multidisciplinare costituito da 14 esperti (*panelist*) di comprovata esperienza nella diagnosi e nella cura dell'amaurosi congenita di Leber, nell'erogazione della terapia genica con VN, nella gestione, sulla base di modelli regionali, delle terapie avanzate e dei farmaci innovativi e nel valore del *framework* organizzativo (Tab. I). La selezione dei *panelist* è avvenuta considerando come criterio di inclusione una forte *expertise* in almeno una delle seguenti tre discipline: i) genetica clinica, ii) oftalmologia, con focus sulle distrofie retiniche ereditarie e iii) chirurgia e somministrazione intravitreale.

Come preparazione alla riunione del Working Group, ai *panelist* è stato inviato del materiale informativo con la descrizione del percorso diagnostico-terapeutico dei primi pazienti trattati con la terapia genica VN, i risultati disponibili di questi primi trattamenti e l'elenco degli attuali centri erogatori con la relativa descrizione del contesto organizzativo nel quale è avvenuta la somministrazione della terapia genica VN.

TABELLA I - Panelist

Panelist	Affiliazione
Maurizio Battaglia Parodi	Professore Associato, Dipartimento di Oftalmologia, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano
Leonardo Colombo	Responsabile del Centro regionale per le Distrofie Retiniche, Ospedale San Paolo, Milano
Fabrizio Giansanti	Direttore SOD Oculistica, AOU Careggi, Firenze
Primiano Iannone	Direttore di Medicina Interna, Ospedale Maggiore Carlo Alberto Pizzardi, Bologna
Francesco Saverio Mennini	Professore di Economia Sanitaria ed Economia Politica presso la Facoltà di Economia dell'Università di Roma "Tor Vergata" e Presidente SIHTA
Marcello Pani	Direttore Farmacia Ospedaliera, Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Segretario Nazionale SIFO
Francesco Parmeggiani	Professore Associato, Clinica Oculistica, Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Università degli Studi di Ferrara
Ugo Procoli	Medico Oculista, Dipartimento Oftalmologia Universitaria, AO Policlinico Consorziale di Bari
Annalisa Scopinaro	Presidente UNIAMO
Francesca Simonelli	Professore Ordinario di Malattie dell'Apparato Visivo, Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli
Andrea Sodi	Medico Oculista, Clinica Oculistica, Università degli studi di Firenze
Annamaria Staiano	Professore Ordinario di Pediatria presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Giovanni Staurengi	Direttore UO Oculistica, Ospedale Luigi Sacco, Milano
Ugo Trama	Direttore Direzione Politica del Farmaco e dei Dispositivi Regione Campania

Aree di interesse

Durante la riunione del *Working Group*, i *panelist* sono stati chiamati a rispondere a una serie di domande articolate in tre aree di interesse quali: i) il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE, ii) i requisiti essenziali dei centri erogatori della terapia genica VN e iii) il modello standardizzato per la somministrazione della terapia genica VN. Nello specifico, in riferimento alla prima area di interesse è stato chiesto di identificare: i) quali fossero gli step caratterizzanti il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE, ii) quali fossero le maggiori criticità e i limiti incontrati nell'esperienza finora accumulata nella gestione delle DRE e iii) quali azioni si potrebbero intraprendere per agevolare la diagnosi e la presa in carico del paziente con DRE. In riferimento alla seconda area di interesse è stato invece chiesto ai *panelist*: i) di indicare quali fossero i requisiti strutturali, strumentali e organizzativi essenziali che deve avere un centro erogatore per la somministrazione della terapia genica VN e ii) di esprimere il proprio parere su quale possa essere il numero dei centri autorizzati all'erogazione della terapia genica VN per coprire il fabbisogno dei pazienti a livello nazionale. Infine, in riferimento alla terza e ultima area di interesse, è stato chiesto al *Working Group* di identificare quale fosse il modello più appropriato da adottare nella somministrazione della terapia genica VN.

Ciascun *panelist* ha avuto lo stesso contributo (uguale peso) nel processo di valutazione delle domande. Le risposte dei *panelist* hanno permesso di costruire un documento i cui principali risultati sono riportati nei paragrafi successivi.

Il percorso diagnostico

La Figura 1 riporta nel dettaglio i principali *step* individuati dal *Working Group* che caratterizzano il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE, dalla manifestazione dei primi segni della patologia alla diagnosi conclamata. Essi comprendono: 1) la visita pediatrica, 2) la visita oculistica, 3) la visita oculistica presso un centro specializzato in DRE e 4) la presa in carico presso il centro erogatore. Gli ultimi due step risultano sovrapponibili qualora il centro specializzato in DRE sia anche qualificato per l'erogazione della terapia genica VN.

I *panelist* hanno identificato nel pediatra il primo professionista sanitario al quale i genitori fanno riferimento. Viene quindi sottolineata la necessità di coinvolgere il pediatra in percorsi formativi finalizzati al riconoscimento dei primi sintomi che portano al sospetto della DRE, quali i movimenti oculari anomali (nistagmo, sguardo erratico, assenza di

fissazione), i segni oculo/digitali (pressione/sfregamento del bulbo oculare) e le difficoltà di adattamento alle variazioni di luminosità ambientale (fotofobia, cecità notturna). Al fine di perseguire tale obiettivo, il *Working Group* ritiene fondamentale il coinvolgimento delle società scientifiche, come per esempio la Società Italiana di Pediatria (SIP), nello sviluppo di opportuni percorsi formativi sulla patologia.

Seguendo le indicazioni fornite dal *Working Group*, riconosciuti i sintomi sentinella delle DRE, il pediatra deve indirizzare il paziente a una prima visita oculistica nella quale l'oculista, oltre ai sintomi precitati, deve indagare altri parametri (7) che possono (o meno) confermare il sospetto diagnostico e cioè alterazioni del campo visivo, alterazione della percezione dei colori e alterazioni retiniche sospette (pigmentazione retinica, aspetto distrofico del fondo, anomalie maculari). In aggiunta, l'oculista, in questa fase, deve effettuare un'approfondita analisi anamnestica a livello familiare al fine di identificare eventuali forme degenerative ereditarie già diagnosticate. Anche per questo secondo step, i *panelist*, al fine di rendere più efficiente l'iter diagnostico della malattia, raccomandano l'implementazione di specifici percorsi formativi anche nell'ambito delle Scuole di Specializzazione di Oftalmologia e dei Corsi di Laurea triennale di Ortottica e Assistenza Oftalmologica.

Alla conferma del sospetto diagnostico, l'oculista deve inviare il paziente presso un centro specializzato in DRE che possiede l'*expertise* e gli strumenti adeguati per confermare (o meno) la diagnosi di DRE. Tale diagnosi dovrebbe prevedere l'esecuzione delle seguenti analisi/esami: i) l'anamnesi familiare, generale e oculare, ii) l'esame del senso cromatico, iii) l'esame del fondo oculare con documentazione retinografica, iv) l'esame del campo visivo manuale di Goldmann, v) la Tomografia a Coerenza Ottica (OCT), vi) l'esame dell'autofluorescenza retinica e vii) l'esame elettroretinografico standard. I *panelist* ritengono che, nel caso in cui i risultati delle analisi confermino la diagnosi di DRE, sia utile effettuare una consulenza genetica per la definizione del modello di trasmissione ereditaria della malattia e per l'esecuzione del test genetico, necessario per identificare il gene causa della malattia per l'eleggibilità al trattamento con VN. Infine, una volta confermata la diagnosi di DRE associata alla mutazione del gene *RPE65* e verificata la potenziale eleggibilità al trattamento con la terapia genica VN, il centro specializzato in DRE, qualora non fosse abilitato alla somministrazione della terapia genica, deve indirizzare il paziente verso il centro erogatore della terapia. Il *Working Group* ritiene quindi essenziale che il centro specializzato in DRE, qualora non fosse un centro erogatore, debba potenziare l'interazione con i centri



Fig. 1 - Il percorso diagnostico del paziente con DRE.

erogatori della terapia genica VN con l'obiettivo di agevolare la tempestiva presa in carico del paziente.

I requisiti del centro erogatore

Il *Working Group* concorda sull'esigenza non solo di uniformare il percorso diagnostico-terapeutico, ma anche di definire i requisiti essenziali per ottenere la qualifica di centro erogatore della terapia genica VN, qualifica che non può prescindere da una documentata esperienza clinica nel campo delle DRE da parte del centro richiedente.

Sempre secondo i *panelist*, il centro erogatore deve necessariamente avere un team multidisciplinare e attrezzature specifiche dedicate alla somministrazione della terapia genica VN, oltre a una collaborazione consolidata con il laboratorio di genetica, che può essere interno o esterno al centro stesso. L'erogazione della terapia genica richiede la presenza di risorse professionali dedicate che devono necessariamente collaborare sinergicamente per la buona riuscita del trattamento.

Il team multidisciplinare dovrebbe essere composto da oculisti, ortottisti, genetisti, medici, infermieri e altri specialisti (pediatra, audiologo, nefrologo, neurologo, psicologo) per la componente diagnostica della malattia e da farmacisti, anestesisti e chirurghi della retina di comprovata esperienza per la componente terapeutica (Tab. II).

TABELLA II - Team multidisciplinare per il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE

Percorso diagnostico	Percorso terapeutico
Oculisti	Farmacisti
Ortottisti	Anestesisti
Genetisti	Chirurghi della retina
Infermieri	
Altri specialisti (pediatra, audiologo, nefrologo, neurologo, psicologo)	

Seguendo le raccomandazioni fornite dal *Working Group*, oltre al personale dedicato, il centro erogatore per espletare la fase sia diagnostica che terapeutica deve disporre di specifiche strumentazioni in grado, per esempio, di fornire accurate informazioni sullo stato di salute dei fotorecettori retinici del paziente e di garantire una corretta conservazione del farmaco e la misurazione dei risultati della terapia. Tale strumentazione comprende per la fase diagnostica il retinografo, il perimetro, il tomografo ottico a radiazione coerente (OCT), l'elettroretinografo, il microperimetro e l'apparecchiatura per autofluorescenza (FAF-SLO) e per la fase terapeutica l'apparecchiatura per la misurazione del FST (*Full-field light Sensitivity Threshold*), la cappa a flusso laminare e il congelatore a -80°C (Tab. III).

Per un'efficiente erogazione della terapia genica i *panelist* sottolineano l'importanza della sinergia tra la farmacia del centro (responsabile della gestione coordinata e tempestiva

TABELLA III - Strumentazione necessaria per il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE

Percorso diagnostico	Percorso terapeutico
Retinografo	Apparecchiatura per la misurazione del FST (<i>Full-field light Sensitivity Threshold</i>)
Perimetro	Cappa a flusso laminare
Tomografo ottico a radiazione coerente (OCT)	Congelatore a -80°C
Elettroretinografo	
Microperimetro	
Apparecchiatura per autofluorescenza (FAF-SLO)	

dei processi di acquisto e della preparazione e della somministrazione della terapia), il reparto di erogazione della terapia (con il supporto del *case manager*, responsabile del coordinamento organizzativo, clinico e infermieristico e della gestione del paziente e dei suoi *caregiver*) e l'azienda farmaceutica (erogatore dei *training* necessari per la qualificazione/accreditamento del centro come specificato nel *Risk Management Plan*, contenuto nel dossier di registrazione del farmaco).

Infine, il *Working Group* ritiene che il centro che si candida per la qualificazione/certificazione all'erogazione della terapia genica VN debba comunque essere un centro di eccellenza nell'ambito della gestione delle DRE, eccellenza maturata grazie all'appartenenza a *network* nazionali e internazionali sulle DRE oppure grazie alla partecipazione a *trial* clinici nelle DRE che hanno consentito al centro stesso di maturare anticipatamente l'esperienza necessaria per gestire i processi clinici e organizzativi correlati alla preparazione, alla manipolazione e all'erogazione della terapia genica, nonché alla gestione di complicanze ed eventi avversi.

Al momento della stesura del presente documento, sul territorio nazionale sono attivi 4 centri, distribuiti in 4 differenti regioni, che hanno ottenuto la qualifica di centro erogatore per la terapia genica nelle DRE, e 4 ulteriori centri che hanno invece una richiesta di qualificazione in corso. Il *Working Group* ritiene che l'attuale numero di centri attivi sia congruo considerando la rarità della patologia e quindi il limitato numero di pazienti eleggibili alla terapia (prevedibilmente in calo dopo il trattamento dei pazienti prevalenti) e soprattutto l'elevato standard di competenze e dotazioni richieste al centro erogatore della terapia genica. L'attivazione sul territorio nazionale di ulteriori 4 centri erogatori è finalizzata a garantire un maggior numero di centri in grado di accorpate le attività di diagnosi ed erogazione della terapia genica. Il *Working Group* ricorda però che, nel contesto della gestione delle malattie rare, come le DRE, è necessario uscire dagli schemi della regionalizzazione, attivando il *referral* dei pazienti verso il centro di riferimento qualificato per l'erogazione della terapia specifica. Pertanto, risulta cruciale costituire una rete efficiente per il *referral* del paziente, quando necessario.

Modello standardizzato per la somministrazione della terapia genica

Il *Working Group* è concorde nell'affermare che i centri erogatori debbano svolgere il proprio operato seguendo un modello standardizzato di presa in carico del paziente al fine di garantire le massime efficienza e sicurezza nell'erogazione della terapia genica VN.

Con l'obiettivo quindi di garantire un'efficace e sicura somministrazione della terapia genica VN, i *panelist* hanno individuato un percorso standardizzato strutturato in 4 distinte fasi: i) procedure pre-intervento, ii) intervento chirurgico, iii) procedure post-intervento e iv) follow-up. Le procedure pre-intervento sono volte a verificare lo stato delle cellule retiniche per confermare la possibilità di intervenire con la pratica chirurgica. Tali procedure comprendono a loro volta gli esami oftalmologici di base (misurazione dell'acutezza visiva centrale, esame del campo visivo cinetico [Goldmann], esame del fondo oculare, OCT per verificare lo spessore retinico maculare [almeno 100 micron], FST per misurare la sensibilità alla luce delle cellule retiniche), la valutazione anestesiológica e la somministrazione di una terapia antibiotica e cortisonica. L'intervento chirurgico, oltre alla preparazione del farmaco che deve avvenire nelle quattro ore prima della somministrazione, deve prevedere l'esecuzione di una vitrectomia via *pars plana* con iniezione sottoretinica del farmaco in anestesia generale. Nella fase di post-intervento deve essere eseguita un'oftalmoscopia indiretta e si deve procedere con la riduzione (a scalare) della terapia cortisonica e antibiotica locale e sistemica. Infine, durante la fase di follow-up, il *Working Group* raccomanda che il paziente venga monitorato periodicamente (pochi giorni dopo l'intervento, ogni 3-4 mesi nel primo anno e successivamente una volta l'anno fino a 5 anni dall'intervento) per valutare lo stato della malattia e l'esito della terapia. Nello specifico, per verificare il successo terapeutico, i *panelist* raccomandano la misurazione dell'acutezza visiva, del campo visivo e della sensibilità luminosa (tramite FST).

Conclusioni

Il presente documento fornisce un primo punto di vista di un *Working Group* costituito da 14 esperti di comprovata esperienza nella diagnosi e nella cura delle DRE, che può essere utilizzato come base di partenza per uniformare il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con DRE e definire i requisiti essenziali ai quali i centri devono rispondere per la somministrazione della terapia genica VN.

Con riferimento alla diagnosi, i *panelist* raccomandano l'implementazione di programmi formativi, specialmente per il pediatra (sia di libera scelta sia ospedaliero), che permettano una più rapida identificazione dei segni/sintomi sentinella delle DRE nel bambino, sottolineando inoltre come la tempestività della diagnosi (e quindi della somministrazione

della terapia) sia la migliore garanzia dell'efficacia della terapia genica VN.

Il *Working Group* ritiene fondamentale la condivisione a livello nazionale dei requisiti essenziali per i centri erogatori della terapia, come le corrette presa in carico del paziente ed erogazione della terapia genica VN.

Il *Working Group* concorda infine sull'esigenza di costruire un modello organizzativo per l'erogazione della terapia genica VN che, rispettando requisiti specifici di eccellenza clinica, di gestione ottimale delle risorse (umane e tecnologiche) e di competenza riguardo ai processi di gestione del paziente e di manipolazione dei farmaci, garantisca la massimizzazione del valore terapeutico per il paziente e per il sistema. I *panelist* sono pertanto d'accordo nel ritenere che una rete di pochi centri, con caratteristiche e requisiti precisi e altamente specializzati nell'erogazione della terapia genica, possa essere il miglior modello da perseguire.

Acknowledgment

This is the final version of record of this article as stated in DOI 10.33393/ao.2023.2616

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.
Financial support: This research was made possible by an educational grant from Novartis.

Bibliografia

1. Testa F, Murro V, Signorini S, et al. RPE65-Associated Retinopathies in the Italian Population: A Longitudinal Natural History Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2022;63(2):13. [CrossRef PubMed](#)
2. Stone EM. Leber congenital amaurosis – a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):791-811. [CrossRef PubMed](#)
3. Amaurosi congenita di Leber, Fondazione Telethon, 2020. [Online](#) (Accessed January 2023)
4. L'Amaurosi congenita di Leber, Associazione Italiana Amaurosi Congenita di Leber, 2003. [Online](#) (Accessed January 2023).
5. Testa F, Melillo P, Di Iorio V, et al. Visual function and retinal changes after voretigene neparvovec treatment in children with biallelic RPE65-related inherited retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2022;12(1):17637. [CrossRef PubMed](#)
6. Testa F, Melillo P, Della Corte M, et al. Voretigene Neparvovec Gene Therapy in Clinical Practice: Treatment of the First Two Italian Pediatric Patients. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(10):11. [CrossRef PubMed](#)
7. Sodi A, Banfi S, Testa F, et al; Italian IRD Working Group. RPE65-associated inherited retinal diseases: consensus recommendations for eligibility to gene therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):257. [CrossRef PubMed](#)



I Patient Reported Outcomes dalla ricerca alla pratica clinica. Opportunità e sfide future

Elisabetta Iannelli

Segretario Generale Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), Roma - Italy

Patient Reported Outcomes from research to clinical practice. Opportunities and future challenges

PROs, highly considered tools for the personalization of therapies and for research, are still scarcely used in clinical practice. Patient organizations played an important role in the validation process of these tools and are engaged in their dissemination and development.

Keywords: Cancer Clinical Care, Clinical Trial, Patient Empowerment, Patient Engagement, Patient Reported Outcomes, PROs

Introduzione

Oltre quindici anni or sono, quando i pazienti e i rappresentanti delle Associazioni di Volontariato in Oncologia per la prima volta hanno sentito parlare di *Patient Reported Outcomes* (PROs) (1), hanno immediatamente intuito la portata innovativa di questo strumento di rilevazione, la cui definizione, peraltro, è sembrata da subito non semplice né immediata. La traduzione, non strettamente letterale, di Patient Reported Outcomes è: “esiti/risultati riportati dal paziente”. Con ciò si vuole intendere “qualsiasi tipo di rilevazione sullo stato di salute che venga direttamente dal paziente”, sia che si riferisca alla qualità della vita in un’accezione multidimensionale (2), sia che si tratti di un’indicazione più circoscritta che riguarda, per esempio, determinati sintomi o effetti collaterali di una terapia specifica. È importante, quindi, che i questionari per la rilevazione dei PROs siano elaborati e validati con il contributo della rappresentanza dei pazienti, sia per l’inserimento di contenuti ritenuti più rilevanti dal punto di vista del malato, sia per il miglior utilizzo di una terminologia comprensibile. La Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO) ha svolto un ruolo sempre più incisivo nello sviluppo e nella validazione di questi strumenti, collaborando con le società scientifiche

e con gli istituti di ricerca in diversi progetti di rilievo anche internazionale, primo fra tutti quello che ha portato alla validazione della traduzione italiana dei PRO-CTCAE® (Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (3), autorizzata dal National Cancer Institute ([Online](#)).

I PROs: la voce del paziente

Il punto centrale è che i PROs sono indicazioni provenienti direttamente dai pazienti, senza l’intermediazione o l’interpretazione dei professionisti della salute o di altri soggetti diversi dal malato in prima persona, senza alcun filtro che ne snaturerebbe la veridicità.

I PROs possono riguardare sintomi, effetti collaterali, stato funzionale, percezioni o altri aspetti della terapia come la praticità e la tollerabilità, ma anche altri aspetti che possono incidere fortemente sulla qualità della vita oltre che sulla curabilità della malattia.

Le indicazioni contenute nei PROs sono di fondamentale importanza per valutare il ben-essere dei pazienti, il loro stato di salute e la gestione delle terapie.

Ogni malato certamente ha una personalissima percezione della propria malattia, dei sintomi, degli effetti collaterali e di cosa è importante nella sua qualità di vita e tutti questi elementi possono variare, anche notevolmente, a seconda di: condizioni sociali e familiari, età, stato di salute psicofisica complessiva, gravità e stadio della patologia, pesantezza degli effetti collaterali percepiti dal paziente e così via. Inoltre, lo stesso paziente in diverse fasi della sua malattia o della sua vita potrebbe dare maggiore o minore importanza a certi effetti collaterali rispetto alla sua quotidianità di vita: il medesimo disturbo causato dai trattamenti potrebbe essere considerato più o meno tollerabile dallo stesso paziente, in base a fattori esogeni (familiari, sociali, lavorativi) ed endogeni (età, comorbidità), che possono variare nel corso dell’esistenza.

Ogni informazione data mediante i PROs non può essere sostituita da ciò che ritiene il curante che esamina la

Received: February 13, 2023

Accepted: April 3, 2023

Published online: April 18, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Avv. Elisabetta Iannelli
Segretario Generale
Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato
in Oncologia (FAVO)
Via Barberini 11
00187 Roma - Italy
eiannelli@favo.it



situazione dall'esterno e che non ha la percezione diretta di ciò che prova il paziente. Il giudizio clinico, naturalmente, è imprescindibile per la cura del paziente, ma non può e non deve essere confuso con il vissuto della persona malata. La valutazione esclusiva da parte dei clinici, anche se basata sui colloqui con il paziente, tende a escludere o comunque a sottostimare alcune problematiche come, per esempio, nausea, inappetenza, diarrea ed emicrania, che hanno un impatto invalidante sulla qualità della vita e che incidono su altri aspetti, tra cui: aderenza al trattamento, frequenza degli accessi in Pronto Soccorso e ricoveri (4). Una valutazione non completamente aderente alla percezione del paziente può determinare un peggioramento della qualità della vita e potenzialmente anche della sopravvivenza.

Le informazioni oggettive (del medico) e soggettive (del paziente) si possono e si devono integrare e completare vicendevolmente sia nella fase di cura che nel caso, eventuale, di partecipazione a uno studio clinico.

Durante la cura, i PROs (5) sono utili per valutare la personalizzazione del programma terapeutico e per il miglioramento dei servizi sanitari; nella ricerca clinica, invece, la rilevazione dei PROs può suggerire od orientare gli studi verso terapie più accettabili per i malati.

I PROs possono essere rilevanti anche nel processo di validazione dei farmaci o dei dispositivi medicali. Molti anni fa la Food and Drug Administration (FDA) ha pubblicato una guida sull'utilizzo dei PROs come strumento di accreditamento delle dichiarazioni stampate nelle etichette dei prodotti medici e farmaceutici (*Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* Food and Drug Administration, 2006). L'agenzia americana ha ritenuto i PROs un ottimo strumento e ne ha regolamentato diverse modalità di utilizzo: elaborazione, verifica e modifica degli strumenti di raccolta delle informazioni oltre che valutazione dei dati in essi contenuti. Per poter utilizzare le informazioni contenute nei PROs è necessario elaborare i dati in modo da renderli scientificamente misurabili e catalogabili, cosa non facile (ma certamente possibile), trattandosi di dati soggettivi.

L'impegno della FAVO, dalla validazione italiana dei PRO-CTCAE nella ricerca all'introduzione dei PROs nella pratica clinica

La Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), compresa la portata innovativa dei PROs come strumenti di rilevazione e di coinvolgimento attivo dei pazienti nel loro percorso di cura, è stata parte di un percorso, iniziato nel 2008 assieme a un gruppo di oncologi, palliativisti, bioeticisti, medici di medicina generale e ricercatori, che ha portato alla stesura di un documento (Erice Statement (6,7), attraverso cui si è dato inizio a un percorso che punta (tra le altre cose) a trovare gli strumenti per fare ricerca sugli aspetti dell'umanizzazione in oncologia e per misurarli.

Il processo di validazione della versione in lingua italiana dei PRO-CTCAE® (Patient Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events) (8-10) in cui la FAVO ha avuto un ruolo di primo piano è stato realizzato dall'Italian

PRO-CTCAE Study Group costituito nel 2014 e formato, oltre che dalla FAVO, dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli, dalla Fondazione Smith Kline e dai ricercatori dell'Università di Parma e di Milano e di 15 centri oncologici italiani, con il patrocinio di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e la sapiente guida del Prof. Francesco Perrone dell'INT di Napoli. Nel 2017, a conclusione di un complesso lavoro di traduzione, verifica della comprensibilità e validazione dello strumento, la versione italiana dei PRO-CTCAE è stata messa a disposizione della comunità oncologica di lingua italiana per l'uso nelle sperimentazioni cliniche ed è stata pubblicata ufficialmente sul sito web del prestigioso National Cancer Institute.

L'impegno della Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia è poi proseguito in altri progetti, sempre in collaborazione sinergica con le società scientifiche e il mondo della ricerca. Affinché le problematiche connesse alla qualità di vita dei pazienti oncologici siano maggiormente considerate, la FAVO è entrata a far parte del comitato direttivo di due studi clinici destinati a misurare la validità dello strumento (grado in cui misura con precisione il fenomeno) e la responsività (capacità di rilevare un cambiamento) di singoli *item* dei PRO-CTCAE per diverse forme di cancro. Uno di questi è lo studio VIP, promosso dalla Federazione dei Gruppi Oncologici Cooperativi Italiani (FICOG) e ancora in corso. I primi dati, relativi alle pazienti colpite da un tumore al seno, testimoniano una buona risposta in termini sia di validità (superiore al 68%) sia di capacità di cogliere le differenze nel tempo (superiore al 74% per la sintomatologia conseguente al trattamento, la qualità della vita e il disagio psicologico) per le pazienti che ricevono una terapia medica. Questi dati confermano le opportunità che deriverebbero da un maggiore utilizzo dei PROs nella pratica clinica. Un altro è lo studio PROFFIT (11-14), promosso dall'Irccs Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale di Napoli e finanziato da Fondazione AIRC. L'obiettivo dello studio PROFFIT è di valutare i PROs come strumento per descrivere e misurare la tossicità finanziaria causata dal cancro nei pazienti italiani, ipotesi già verificata in due pubblicazioni, da cui si evince che l'utilizzo dei PROs può essere un valido strumento per svelare la portata di questo problema (15) e favorire l'adozione di politiche correttive al fine di tutelare maggiormente i pazienti (16).

PROs dalla validazione all'azione!

Sulla base delle evidenze scientifiche raccolte in questi anni, le associazioni dei pazienti ritengono che i PROs debbano essere utilizzati sempre di più sia in ambito di sperimentazione (PRO-CTCAE) sia in ambito clinico, fino a essere parte integrante dei percorsi di cura e di ricerca. L'evidenza scientifica documenta l'utilità dell'uso dei PROs e i conseguenti benefici per i malati oncologici in termini di:

- maggiore aderenza al trattamento;
- precoce gestione degli effetti collaterali;
- rilevazione dei sintomi o della variazione di parametri biologici che possono essere indicatori precoci di recidiva o di progressione della malattia;

- riduzione degli accessi in Pronto Soccorso e dei ricoveri impropri o comunque evitabili;
- miglioramento della qualità della vita.

Questi aspetti, di cruciale importanza per la cura della malattia e della persona nel suo complesso, si sono tradotti anche in un prolungamento dell'aspettativa di vita. L'utilizzo dei PROs permette infatti di rispondere precocemente e in maniera più mirata ed efficace a eventuali effetti collaterali segnalati dai pazienti. E, se le cure sono più tollerabili, migliorerà anche l'aderenza alla terapia da parte dei malati.

Nonostante la piena presa d'atto dell'efficacia di questo strumento, ribadita anche attraverso le Linee Guida ESMO (17), redatte da un prestigioso gruppo di esperti coordinato dal Prof. Massimo Di Maio e pubblicate nel 2022, la diffusione dei PROs nella pratica clinica rimane però molto limitata, quasi occasionale. Pur riconoscendo l'importanza culturale e l'evidenza di questo approccio, la quasi totalità degli ospedali non ha ancora inserito l'uso dei PROs nella routine della pratica clinica, anche a causa del mancato stanziamento di fondi e di risorse aggiuntive per l'implementazione dei PROs nel percorso terapeutico-assistenziale.

Nelle Linee Guida si dice in maniera molto chiara che non è ipotizzabile dare seguito a questa transizione con il solo personale (medico e infermieristico) attualmente arruolato nei reparti di oncologia. Servirebbe un incremento di personale anche con professionalità specifiche come, per esempio, bioinformatici e data manager. Il sistema necessita anche di interventi di formazione per far comprendere al personale sanitario delle unità operative di oncologia, ma anche ai medici di medicina generale, agli stessi pazienti e ai *caregiver*, l'elevato potenziale che l'utilizzo dei PROs sarebbe in grado di aggiungere al percorso di cura. Un altro limite è di natura tecnica, perché, in molte realtà in cui i PROs sono già in uso, si lavora quasi esclusivamente su supporto cartaceo. Come evidenziato anche nelle Linee Guida europee, invece, è fortemente raccomandato, per non dire imprescindibile, l'uso delle tecnologie digitali per il monitoraggio delle condizioni dei pazienti e per l'elaborazione dei dati (opportunosamente pseudoanonimizzati) a fini di programmazione o di ricerca, un'evoluzione necessaria, ma che rischia di essere limitata dalla carenza di competenze tecnologiche (sia nella classe medica che tra i malati) e dagli ostacoli legati alla tutela della privacy che vanno certamente risolti e rimossi.

La FAVO, con le centinaia di associazioni federate e operanti su tutto il territorio nazionale, continua a promuovere il reale utilizzo dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica e a diffondere (anche mediante opuscoli, campagne *social* e pillole video) la conoscenza di questi strumenti il cui uso porta enormi vantaggi sia per i singoli che per la collettività. Le azioni del volontariato oncologico, però, non sono sufficienti a raggiungere questi obiettivi senza un corrispondente impegno da parte delle istituzioni e della comunità scientifica.

Lo stato dell'arte fotografa una situazione in cui anche nell'ambito della sperimentazione clinica l'uso dei questionari per i PROs non è ancora la regola. Purtroppo, si registra

ancora un certo scetticismo rispetto alla valutazione di parametri come la qualità della vita, ritenuta di secondaria importanza rispetto all'esito della terapia. Per riuscire a rendere strutturale l'uso dei PROs nella pratica clinica è importante avviare progetti pilota da realizzare nei centri di cura oncologici, partendo, magari, dalle realtà più attrezzate e ricettive nei confronti di questo tema per poi avviare una serie di attività di formazione tese ad agevolare una diffusione più omogenea dei PROs sull'intero territorio nazionale.

L'obiettivo è arrivare nel minor tempo possibile alla disponibilità di uno strumento che permetta un monitoraggio costante delle condizioni del paziente, nelle diverse fasi del percorso di cura, e che, al momento del confronto con l'oncologo, agevoli la ricostruzione di quanto accaduto nell'intervallo di tempo intercorso tra un controllo e l'altro.

Peraltro, anche alla luce del progressivo incremento dei tassi di sopravvivenza, alcuni disturbi che prima venivano etichettati come banali o di secondo piano, ora non possono essere più trascurati. Anche le indicazioni che arrivano dall'Europa, sia nella Mission on Cancer che nel Piano di lotta contro il cancro, raccomandano attenzione e azioni per garantire il miglioramento della qualità della vita di chi ha avuto una diagnosi di tumore, aspetto da tutelare tanto quanto l'accesso ai servizi di prevenzione e alle migliori terapie disponibili. Continuare a custodire i PROs nel cassetto significherebbe negare ai pazienti quella centralità della persona troppo spesso evocata solo in astratto ma che, nel concreto, sembra ancora difficile da realizzare.

Per diffondere l'uso dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica, l'AIOM insieme alla FAVO ha costituito, nell'autunno del 2022, un gruppo di cui fanno parte, oltre agli oncologi medici e ai pazienti, anche i ricercatori (Federation of Italian Cooperative Oncology Groups, FICOG), gli *study coordinators* (Gruppo Italiano Data Manager, GIDM) e gli infermieri. La sinergia tra tutti gli attori del sistema certamente porterà ottimi risultati a vantaggio dei pazienti, della ricerca e della migliore assistenza sanitaria in oncologia.

Conclusioni

L'utilizzo standard dei PROs nella ricerca e nella pratica clinica contribuisce a rendere il paziente protagonista della propria esperienza di vita dopo la diagnosi oncologica e migliora l'alleanza tra medico e paziente. La raccolta e l'interpretazione dei PROs possono ottimizzare la comprensione del vissuto ed essere utili a individuare la strategia terapeutica più adatta a ciascuna persona. Questa strategia in alcuni casi potrebbe non essere la migliore in termini assoluti di efficacia o sopravvivenza, ma può rappresentare la migliore scelta per il paziente in una determinata fase di vita. Le Linee Guida ESMO hanno indicato la via e ora è tempo di passare all'azione.

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.



Bibliografia

1. Lipscomb J, Gotay CC, Snyder CF. Patient-reported outcomes in cancer: a review of recent research and policy initiatives. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(5):278-300. [CrossRef PubMed](#)
2. Basch E, Snyder C, McNiff K, et al. Patient-reported outcome performance measures in oncology. *J Oncol Pract.* 2014;10(3):209-211. [CrossRef PubMed](#)
3. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju244. [CrossRef PubMed](#)
4. Di Maio M, Gallo C, Leighl NB, et al. Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):910-915. [CrossRef PubMed](#)
5. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA.* 2017;318(2):197-198. [CrossRef PubMed](#)
6. 2008 Erice Group. The 2008 Erice statement toward a more humanistic oncology. *J Ambul Care Manage.* 2009 Jul-Sep;32(3):252-8. Erratum in: *J Ambul Care Manage.* 2016 Oct-Dec;39(4):342. [CrossRef PubMed](#)
7. Erice Group: "L'Umanizzazione in Oncologia". *Il Sole 24 Ore Sanità*, 28 Ottobre – 03 Novembre 2008.
8. C. Caminiti, M. Bagnalasta, F. Arpinelli, et al. P14 Cross-cultural adaptation, evaluation and validation of the Patient-Reported Outcomes of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE): a study protocol. *Ann Oncol* 2015;26(S6):vi123–vi131. [CrossRef](#)
9. Riva S, Caminiti C, Iannelli E, et al. S08 Cross-cultural adaptation of the US National Cancer Institute's PRO-CTCAE instrument into Italian for adult cancer patients. *Ann Oncol* 2016;26(S4). [CrossRef](#)
10. Caminiti C, Bryce J, Riva S, et al. Cultural adaptation of the Italian version of the Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Event (PRO-CTCAE®). *Tumori.* 2022 Jun 8:3008916221099558. [CrossRef PubMed](#)
11. F. Perrone, M. Di Maio, E. Iannelli. La centralità del paziente ed evoluzione dei Patient-Reported Outcomes (PROs) nella sperimentazione e nella pratica clinica. PROFFIT – il nuovo strumento per misurare la tossicità finanziaria in: 12° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Osservatorio FAVO sulla condizione assistenziale dei malati oncologici 2020. [Online](#) (Accessed February 2023)
12. S. Riva, J. Bryce, F. De Lorenzo, et al. Development and validation of a patient-reported outcome tool to assess cancer-related financial toxicity in Italy: a protocol. *BMJ Open.* 2019 Sep 9;9(9):e031485. [CrossRef PubMed](#)
13. S Riva, M Di Maio, F Efficace, et al. 1663P Measuring financial toxicity of cancer in the Italian health care system: Initial results of the patient reported outcome for fighting financial toxicity of cancer project (proFFIT). *Ann Oncol* 2019;30(S5):V681. [CrossRef](#)
14. J Bryce, S Riva, M Di Maio, F Efficace, L Frontini, C Gallo, D Giannarelli, V Montesarchio, F De Lorenzo, L Del Campo, E Iannelli, et al. Measuring financial toxicity of cancer in the Italian health care system: Initial results of the patient reported outcome for fighting financial toxicity of cancer project (proFFIT). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:27_suppl, 91-91. [CrossRef](#)
15. Riva S, Arenare L, Di Maio M, et al. Cross-sectional study to develop and describe psychometric characteristics of a patient-reported instrument (PROFFIT) for measuring financial toxicity of cancer within a public healthcare system. *BMJ Open.* 2021;11(10):e049128. [CrossRef PubMed](#)
16. Riva S, Efficace F, Di Maio M, et al. A qualitative analysis and development of a conceptual model assessing financial toxicity in cancer patients accessing the universal healthcare system. *Support Care Cancer.* 2021;29(6):3219-3233. [CrossRef PubMed](#)
17. Di Maio M, Basch E, Denis F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2022;33(9):878-892. [CrossRef PubMed](#)

Clinical research: the great absentee of the Italian University training programs?

Stabile Stefano^{1,2}, Franchina Veronica^{2,3}, Cenna Rosita², Sinno Valentina², Mannozi Francesca^{2,4}, Federici Irene^{2,5}, Testoni Sara^{2,4}, Cagnazzo Celeste^{2,6}

¹Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Italy

²Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr), Meldola - Italy

³U.O.C. Oncologia Medica A.O. Papardo, Messina - Italy

⁴Unità di Biostatistica e Sperimentazioni Cliniche, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola - Italy

⁵Clinica di Ematologia, AOU Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona - Italy

⁶SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino - Italy

ABSTRACT

Background: In an era where clinical trials have become more and more complex and regulatory authorities impose very high quality standards, the education of clinical research professionals becomes crucial. As one of ICH-GCP guiding principles, adequate training should be ensured and included in educational programs.

Methods: In 2021, the Italian Group of Data Managers and Clinical Research Coordinators shared among professionals involved in clinical research an online survey aimed at investigating quality and characteristics of clinical research training provided during undergraduate and postgraduate Italian programs.

Results: The survey was completed by 280 professionals: 178 study coordinators, 29 clinical research associates, 20 project managers, 7 study nurses, and 44 others. The majority were 25-45 years old (n = 242, 86.4%), worked at experimental sites (n = 211, 75.4%), and almost all (n = 252, 90.0%) had at least a master's degree, mainly in biology/biotechnology (n = 162, 57.9%) and pharmacy (n = 64, 22.9%). Clinical research education during the degree courses was considered poor by 73.6% (n = 206). The knowledge on clinical research professional world at the time of graduation was considered poor by 71.1% of participants (n = 199), like the knowledge of related career opportunities (71.1%, n = 199, poor). According to 85.0% of professionals (n = 238) additional postgraduate trainings were needed, mainly university master courses (47.50%, n = 133) and private institution courses (47.86%, n = 134). Postgraduate trainings were considered very useful by 71.4% (n = 200) of responders.

Conclusion: Our data suggest undergraduate programs on clinical research education failing at providing even the basic information on clinical research. Therefore, most professionals resort to specific additional postgraduate courses.

Introduction

Training of professionals and operators represents one of the critical and crucial points of clinical and translational research (1,2). In particular, training on Good Clinical Practice (GCP) and methodology of clinical research is fundamental to guarantee the quality of clinical trials and related processes (2-4), both for-profit and nonprofit spontaneous studies (5).

Training is an important requirement as stated in ICH-GCPs, which require adequate and specific training both for personnel operating in clinical centers and professionals working on behalf of sponsors or ethics committees (3). These training requirements have evolved over time and have been implemented by drug regulatory agencies, including the Italian Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), with specific regulations such as the Ministerial Decree 15.11.2011, which establishes the minimum training requirements for the staff of clinical research organizations (CRO) operating in Italy (6), and AIFA Resolution 809/2015, which establishes the minimum training requirements for professionals involved in the conduct of Phase I clinical trials (7).

Moreover, among the deviations detected by Regulatory Authorities during site inspections, training is certainly a particularly affected area (8-10). Specific clinical research training should be therefore considered as an integral part of the basic training to be guaranteed to medical and scientific

Received: January 28, 2023

Accepted: April 3, 2023

Published online: April 28, 2023

Corresponding author:

Stefano Stabile

Niguarda Cancer Center, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3, 20162 Milano MI - Italy
stefano.stabile@ospedaleniguarda.it



health personnel (11). Furthermore, it is extremely important that this training is not meant as a short online training but as a robust, well-planned, traceable, and documented course (4). In Italy, the growing need for adequate training in clinical research has sparked the urge, acknowledged among other things by the recently implemented legislation (12), for a complete review of university training programs, both for medical personnel and other healthcare professionals. In this context, the Gruppo Italiano Data Manager e Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr) has decided to promote a survey among Italian clinical research professionals, to collect information regarding the training received during their academic career, their perceptions on quality and completeness of this training, and on areas needing implementation in the field of clinical research and related topics.

Materials and methods

During 2021, the GIDMcr promoted and distributed an online questionnaire intended for clinical research operators in order to investigate their pre- and postgraduate training experience related to their professional field.

This questionnaire, set up on the Google Forms app, presented 12 multiple choice questions (multiple checkbox) or single choice (radio button), depending on the type of question.

After an initial design phase, the questionnaire was validated on a sample of 10 respondents, in order to test the correct functioning and the correct capture and extraction of data by the system. Once the validation phase was complete, the questionnaire was made available online from February 25 to March 27, 2021, and finally shared through the GIDMcr web channels.

All data were collected anonymously and processed in aggregate form for the purposes stated in the questionnaire itself.

The answers were considered valid only if they came from professionals operating in the field of clinical research.

Given the type of survey and the characteristics of the channels used for the dissemination of the questionnaire, an a priori sample was not defined. However, considering possible future uses of the collected results, it was decided to proceed with the analysis only if the following criteria were met:

- at least 100 responses received;
- at least 3 different professional categories represented;
- fewer responses from data managers/clinical research coordinators compared to 80% of the total.

A copy of the questionnaire is available in Appendix 1.

Results

At the end of the survey, 280 responses were collected from professionals working in clinical research.

A total of 51.7% (n = 143) of the respondents were aged between 25 and 35 years, while 35.36% (n = 99) were in the 36–45 years range and 11.79% (n = 33) in the over-45 years range.

Clinical research coordinators are the most represented professional figure, with 63.57% of responses (n = 178), followed by clinical research associates (CRAs) or monitors with 10.36% (n = 29) and by project managers with 7.86% (n = 22). However, professional categories such as research nurses (2.50%, n = 7), clinical trial assistants (2.14%, n = 6), and data entry personnel (2.14%) are also represented, albeit in a smaller percentage (2.14%, n = 6).

Precisely 75.36% of respondents are employed in hospitals, university hospitals, or research institutes (IRCCS), 19.28% in pharmaceutical companies or contract research organizations (CROs), while the remaining 5.36% is represented by freelancers and staff belonging to foundations or scientific companies.

The most represented degrees were biology and biotechnology (57.86%, n = 162), followed by degrees in pharmacy/pharmaceutical chemistry and technologies (22.86%, n = 64), a small group of degrees in nonscientific stream (9.29%, n = 26), and degrees in health subjects other than those previously mentioned, such as nursing and medicine (8.93%, n = 25). Respondents with a qualification no lower than a master's or single-cycle degree are 90% of the total (n = 252), while non-graduates represent a truly minority share (1.7% of the total, n = 3).

When asked "how do you rate the training provided in clinical research and related areas received during university studies," 29.3% (n = 82) of respondents assigned a score of 0 on a scale of 0 to 10, and the cumulative percentage of those who assigned a score between 0 and 3 is equal to 73.57% (n = 206) (Fig. 1).

In terms of quantification of the level of knowledge on the world of clinical research at the end of the academic career, 71.07% of the answers (n = 199) recorded a score between 0 and 3 on a scale of 0 to 10, 27.86% (n = 78) assigned a score between 4 and 7, while only 1.07% (n = 3) assigned a score greater than or equal to 8 (Fig. 2).

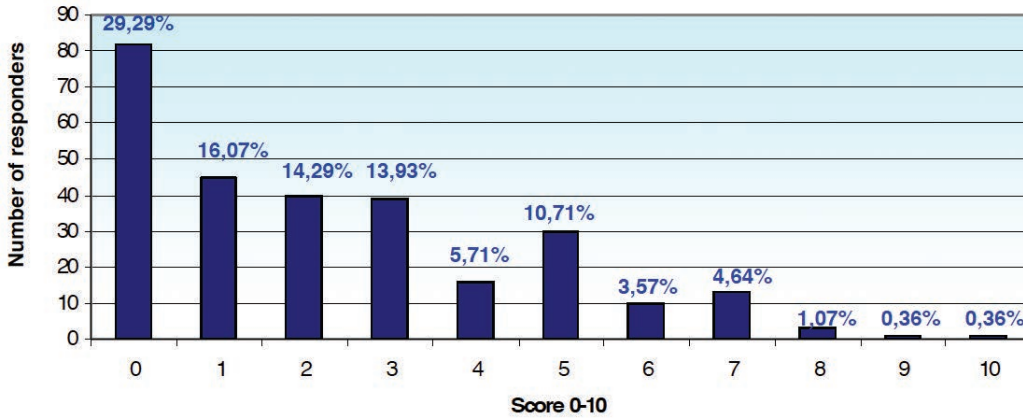
Similarly, 71.07% of respondents (n = 199) quantified their level of knowledge with a score between 0 and 3, again on a 0-10 scale, with respect to possible postgraduate career opportunities in clinical research and related professional figures (Fig. 3).

Eighty-five percent of respondents (n = 238) reported having completed their training in clinical research with supplementary training after graduation. Of these, 25.2% (n = 61) obtained a first-level university master's and 29.8% (n = 72) a second-level university master's. Training provided by private entities of various kinds was participated by 55.4% of the participants (n = 134), while 31.4% of professionals (n = 76) were able to take advantage of a training period alongside expert staff. About 30.3% of professionals (n = 73) also declared that they had benefited from self-training in clinical research or related topics (Fig. 4).

On a scale of 0 to 10, the training performed in the postgraduate period was rated both useful and enriching with a score between 8 and 10 by 71.3% of the respondents who resorted to it (n = 200), moderately useful by 12.86% (n = 36), assigning a score between 4 and 7, while only 2 people (0.71%) assigned a score between 0 and 3 (Fig. 5).

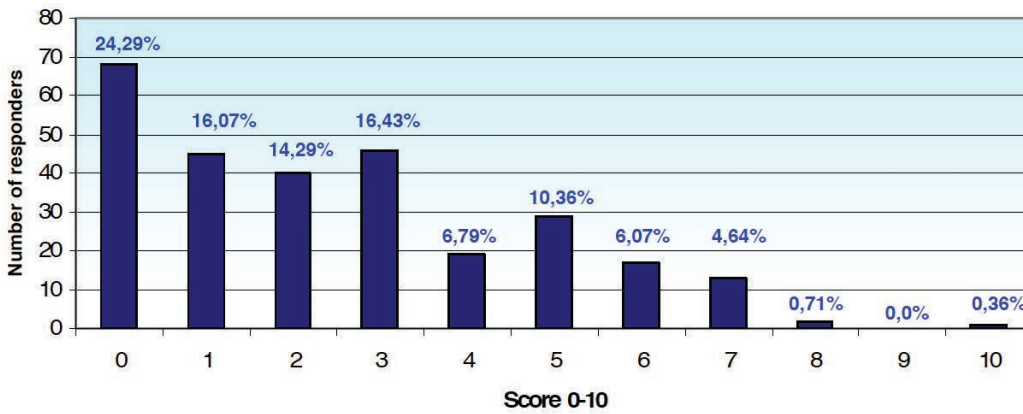
Question 7: how do you rate the training on clinical research and pertaining fields provided during undergraduate university academic study cycle?

Fig. 1 - Results from Question 7 of the survey.



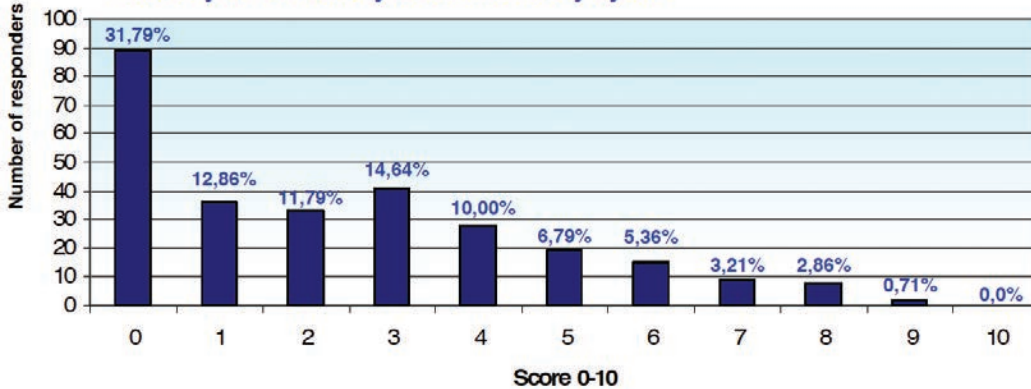
Question 8: Quantify your level of knowledge on clinical research at the end of your university academic study cycle

Fig. 2 - Results from Question 8 of the survey.



Question 9: Quantify your level of knowledge on possible job opportunities in the field of clinical research and related job roles at the end of your university academic study cycle

Fig. 3 - Results from Question 9 of the survey.



Question 11: At the end of your university academic study cycle, what type of training courses do you take to gain specific knowledge in clinical research?

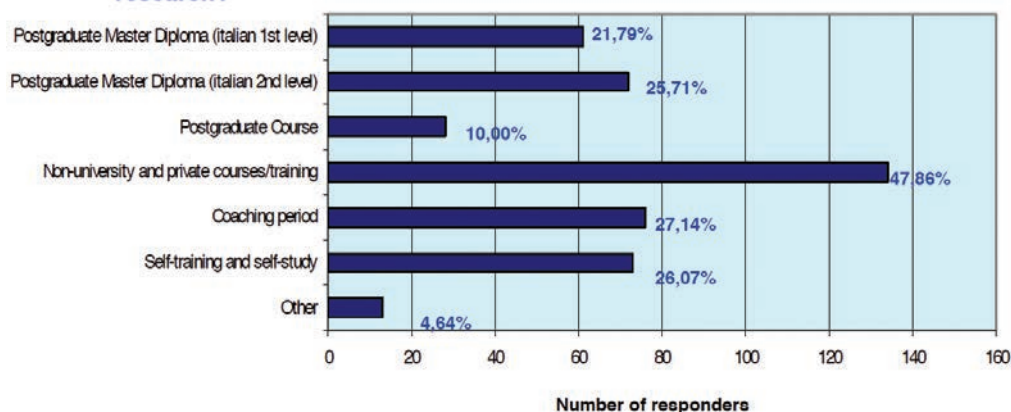


Fig. 4 - Results from Question 11 of the survey.

Question 10: Do you believe the post-graduate training performed was useful and enriched your skills and knowledge in clinical research?

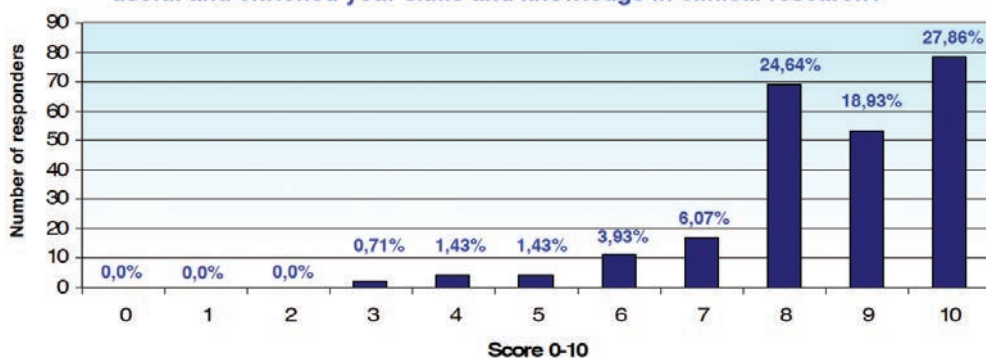


Fig. 5 - Results from Question 10 of the survey.

Conclusions

The data collected provide a snapshot of reality and experiences lived by Italian clinical research professionals.

The professional figures working in research centers are the most represented in terms of responses, with a clear majority of clinical research coordinators. Although operators of clinical centers are the most represented, the degree classes represented are almost the same as those of professionals working in CROs or pharmaceutical companies, with the same university training background. The only three degree classes of biology, biotechnology, and pharmacy/CTF (or any equivalent/equivalent degrees) in fact gather over 80% of the responding professionals. This seems to be in line with the requirements of most of the public tenders in the last 5 years, which are clearly restricting the field to health science degrees only.

In addition, more than 90% of respondents declared that they have a master's or single-cycle degree, professionals who have therefore undergone the complete university training process in the context of their specific degree class.

As regards training in clinical research received during the normal academic career, almost three-fourths of the respondents declared that it was absent and/or inadequate, which suggests a possible gap in the university degree training courses in providing any knowledge specific to the field of clinical research and related subjects. A certain consistency and coherence can be seen between the various answers collected, a similar and constant share of respondents, around three-fourths of the professionals involved, claim to have completed their university career acquiring little knowledge on clinical research. Similarly, it can be seen that there is little, if any, awareness on possible professional opportunities in the context of clinical research at the end of the degree program (for professional figures operating in clinical research centers, sponsors and pharmaceutical companies, and CROs).

The responses recorded suggest the presence of a detachment between the university and the employment reality, as well as detecting gaps that need to be filled by the various professions through additional postgraduate training, both provided by private entities and by ad hoc master programs.



Overall, post-university training appears to be effective as three-fourths of the respondents claim to have benefited from it and rate it positively.

The data collected also suggest the need for a profound reflection on the orientation to work and professions, and to the related post-university training, which as suggested by the data in the literature represents a pinnacle step toward building a solid and expendable professional profile (13,14). In fact, doubts arise as to how a newly graduate student should tackle the employment real world or even that of postgraduate training if, as highlighted from the survey, during his/her degree program no tools have been provided to acquire the basic knowledge necessary to navigate the extensive clinical research field.

It is therefore desirable that topics such as clinical research be given the necessary space within the training programs of scientific degree courses promoted by Italian universities, especially for those degrees that are more relevant based on curricula and characteristics, such as biology, biotechnology, and pharmacy or chemistry and pharmaceutical technologies, to any professional opportunities in this field.

This discussion is certainly extendable also to the Faculty of Medicine and Surgery, given the increasing tendency to consider treatment and research as complementary activities, as demonstrated by the national competent authority (AIFA) data, which confirm how much clinical research is conducted also outside of those centers, namely the IRCCS, that until a few years ago were considered the only ones authorized to carry out research (15).

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: Data are available from the authors.

References

- Samuels E, Ianni PA, Chung H, et al. Practical tips and/or guidelines Open Access Guidelines for Evaluating Clinical Research Training using Competency Assessments [Version 2]. MedEdPublish. 2019;8(3). [CrossRef](#)
- Bechtel J, Chuck T, Forrest A, et al. Improving the quality conduct and efficiency of clinical trials with training: recommendations for preparedness and qualification of investigators and delegates. Contemp Clin Trials. 2020;89:105918. [CrossRef PubMed](#)
- Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5 – Committee for Human Medicinal Products, 1 December 2016 EMA/CHMP/ICH/135/1995. [Online](#) Accessed January 2023.
- Swezey T, McGuire FH, Hurley P, et al. More than a box to check: research sponsor and clinical investigator perspectives on making GCP training relevant. Contemp Clin Trials Commun. 2020;19:100606. [CrossRef PubMed](#)
- Magnin A, Iversen VC, Calvo G, et al. European survey on national training activities in clinical research. Trials. 2019;20(1):616. [CrossRef PubMed](#)
- Decreto Ministeriale del 15 novembre 2011. Definizione dei requisiti minimi per le organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche di medicinali. Gazzetta Ufficiale n. 11 del 14 gennaio 2012. [Online](#). Accessed January 2023.
- Determina AIFA 809 del 19 giugno 2015 – Determina inerente i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che eseguono sperimentazioni di fase I (GU Serie Generale n. 15 8 del 10.07.2015). [Online](#). Accessed January 2023.
- Rapporto Ispesioni GCP 2015-2017: Classificazione e analisi delle deviazioni alla Good Clinical Practice. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). [Online](#). Accessed January 2023.
- Annual Report of the Good Clinical Practice Inspectors' Working Group 2019 – 5 February 2021 EMA/INS/GCP/588463/2020. Inspections Office Quality and Safety of Medicines Department – European Medicines Agency; 2020. [Online](#). Accessed January 2023.
- FDA Data Dashboard. Inspections. [Online](#). Accessed January 2023.
- Alfaar AS, Hassan WM, Bakry MS, Ezzat S. Clinical Research Recession: Training Needs Perception Among Medical Students. J Cancer Educ. 2017;32(4):728-733. [CrossRef PubMed](#)
- LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3 : Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (GU Serie Generale n.25 del 31-01-2018). [Online](#). Accessed January 2023.
- Loiodice I, Dato D. I servizi di orientamento universitario (in entrata, in itinere, in uscita) per il successo formativo, l'inclusione sociale e l'occupabilità in Successo formativo, inclusione e coesione sociale: strategie innovative. 2017. Armando Editore, Roma. [Online](#). Accessed January 2023.
- Cunti A, Priore A. Prefigurarsi il lavoro. L'orientamento universitario tra ricerca, didattica e formazione. Educational Reflective Practices. 2020;2:178-195. [Online](#). Accessed January 2023.
- La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia – 19° Rapporto Nazionale AIFA. Anno; 2020. AIFA. [Online](#). Accessed January 2023.

Analisi di minimizzazione dei costi di HYQVIA® nel trattamento dell'immunodeficienza primaria (PID) e secondaria (SID) in Italia

Roberto Ravasio¹, Silvia Ripoli²

¹HEOR & RWE Lead, Market Access Provider, Milano - Italy

²Takeda Italia S.p.A., Roma - Italy

Cost-minimization analysis of HYQVIA® in the treatment of primary immunodeficiency disease (PID) and secondary immunodeficiency disease (SID) in Italy

Background: Primary (PID) or secondary (SID) immunodeficiencies are diseases caused by quantitative and/or functional alterations of the different mechanisms involved in the innate and adaptive immune response. This economic evaluation was conducted to compare the cost of treatment of HYQVIA® (hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin, fSCIG) compared to intravenous immunoglobulin (IVIG) or subcutaneous immunoglobulin (SCIG), currently reimbursed in Italy, in the treatment of PIDs or SIDs.

Methods: A cost-minimisation analysis was carried out, considering the hospital's perspective. The direct medical costs (cost of immunoglobulins and cost of administration) were assessed. The analysis was conducted considering one year (52 weeks) time horizon. The reference population included adult patients with PID with impaired antibody production or adult patients with SID with severe or recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and documented specific antibody defect (PSAF) or serum IgG level < 4 g/L.

Results: In the maintenance treatment of PID, HYQVIA® (€ 20,020.00) was the therapeutic alternative with the lowest mean annual cost compared to HIZENTRA® (€ 22,165.19) and VENITAL® (€ 24,967.68). Moreover, in the maintenance treatment of SIDs, HYQVIA® (€ 17,160.00) was the cost-saving therapeutic alternative compared to VENITAL® (€ 22,107.68). A sensitivity analysis confirmed the base case results.

Conclusion: Due to lower costs of administration and different scheme of administration, HYQVIA® was a cost-saving alternative to SCIG e IVIG in the treatment of PID and to IVIG in the treatment of SID.

Keywords: Cost, HYQVIA®, Immunoglobulin, Primary immunodeficiency disease; Secondary immunodeficiency disease

Introduzione

Le immunodeficienze (ID) sono un gruppo di malattie causate da alterazioni quantitative e/o funzionali dei diversi meccanismi coinvolti nella risposta immunitaria innata e adattativa (1,2). Sono classificate come immunodeficienze primarie (PID), se la loro origine è genetica, o secondarie (SID), se la loro origine è acquisita. Entrambe le tipologie di ID sono associate a complicazioni come infezioni, disturbi autoimmuni, disregolazione del sistema immunitario con

linfoproliferazione, disturbi infiammatori, linfomi e altri tipi di cancro (2). Le PID costituiscono un gruppo eterogeneo di più di 480 malattie circa (3). Il *Primary Immunodeficiencies Classification Committee of the International Union of Immunology Societies (IUIS)* ha identificato 10 gruppi di PID in funzione del disturbo immunitario sottostante o del sintomo predominante; i più frequenti sono le carenze anticorpali, le sindromi ben definite e i difetti della funzione fagocitaria (3). Le SID, invece, sono il risultato dell'esposizione a diversi fattori, tra cui agenti infettivi (per esempio, HIV, EBV, CMV), farmaci (per esempio, anticorpi anti-CD20, anti-CD38, HSCT, CAR-T), neoplasie ematologiche (per esempio leucemia linfocitica cronica o mieloma multiplo) o disordini metabolici (4). Le principali manifestazioni ematologiche associate alle PID e alle SID sono le citopenie periferiche e le sindromi da carenza di anticorpi (5,6).

La terapia con immunoglobuline (IG), nota anche con il termine di "terapia sostitutiva", è in uso da oltre sessant'anni e, grazie all'efficacia dimostrata, è ben consolidata nella pratica clinica (7). Le IG sono somministrate per via endovenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) o sottocutanea

Received: March 20, 2023

Accepted: April 12, 2023

Published online: May 2, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio

PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider

Via Vincenzo Monti 3

20123 Milano - Italy

roberto.ravasio@pharmalex.com



(*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) per tutta la vita del paziente. Sebbene ogni via di somministrazione presenti propri vantaggi e svantaggi, il trattamento con SCIG si è dimostrato efficace quanto quello con IVIG (8,9). Il trattamento con SCIG è inoltre particolarmente adatto per i pazienti con accesso venoso limitato o per quelli che cercano di ridurre il carico di cure tramite l'autosomministrazione a domicilio (7). Tuttavia, a causa del minor volume di IG che può essere infuso in un singolo sito sottocute e della minore biodisponibilità rispetto alla somministrazione per via endovenosa (IV), i trattamenti SCIG convenzionali richiedono dosaggi più frequenti (tipicamente settimanali rispetto a quelli mensili con le IVIG) e più siti di iniezione e aghi per ogni infusione (10,11).

HYQVIA® è un prodotto sostitutivo delle IG indicato per il trattamento delle ID, sviluppato per combinare i vantaggi sia della somministrazione IV che di quella SC. HYQVIA® è un'unità a doppio flaconcino costituita da un flaconcino di immunoglobulina umana normale (immunoglobulina 10% o IG 10%) e da un flaconcino di ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) (12). La ialuronidasi è un enzima utilizzato per aumentare temporaneamente la permeabilità dei tessuti e il flusso dei fluidi catalizzando l'idrolisi dell'acido ialuronico (12). Pertanto, la componente ialuronidasi, somministrata SC subito prima della componente IG, consente di somministrare volumi maggiori di IG in un singolo sito SC e, quindi, di effettuare dosaggi meno frequenti rispetto ad altre SCIG (per esempio, fino a 3-4 settimane anziché settimanalmente) (12). Diversi studi hanno confermato la sicurezza e l'efficacia della ialuronidasi umana ricombinante nel facilitare l'assorbimento e la dispersione dei farmaci nei tessuti umani SC (13-15). Gli studi clinici di HYQVIA® (*hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of immunoglobulin*, fSCIG) ne hanno dimostrato un elevato grado di sicurezza e di efficacia (16-18). Attualmente HYQVIA® è rimborsato in Italia per la terapia sostitutiva negli adulti, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni per il trattamento di: i) sindromi da immunodeficienza primaria (PID) con compromissione della produzione di anticorpi e ii) immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (*proven specific antibody failure*, PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L (19).

Obiettivo

La presente valutazione economica è stata condotta con l'obiettivo di confrontare il costo medio annuo di trattamento di HYQVIA® (fSCIG) con quello delle SCIG o delle IVIG, attualmente rimborsate in Italia, nella gestione delle PID con compromissione della produzione di anticorpi o delle SID in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L.

Metodi

Tecnica di analisi e confronti

Dal momento che, sulla base di quanto riportato in letteratura (8,9,13-18), si è stabilita, indipendentemente dalla

via di somministrazione (fSC, SC o IV), un'uguale efficacia delle IG nel trattamento delle PID o delle SID, è stata condotta un'analisi di minimizzazione dei costi (*cost minimization analysis*, CMA), focalizzando l'attenzione sui costi di trattamento.

In linea con tale obiettivo sono state condotte due sotto analisi: i) la prima riferita al trattamento di mantenimento delle PID in pazienti con infezioni severe e ii) la seconda riferita, invece, al trattamento di mantenimento delle SID in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L.

Dal momento che, attualmente, per ciascuna immunoglobulina (fSCIG, SCIG e IVIG) rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è stato negoziato con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) lo stesso prezzo ex-factory di € 55,00 per grammo di prodotto (19-30), la CMA di HYQVIA®, per una maggiore chiarezza espositiva, è stata condotta rispetto alle SCIG e alle IVIG maggiormente utilizzate (31). Così facendo, nella prima sotto analisi (PID), HYQVIA® (12) è stata confrontata con HIZENTRA® (20), che copre circa l'80% del mercato delle SCIG (31), e con VENITAL® (25), che copre invece circa il 41% del mercato delle IVIG (31). Nella seconda sotto analisi, in linea con l'indicazione al trattamento delle SID qui considerata, HYQVIA® (12) è stata invece confrontata con la sola VENITAL® (IVIG) (25). Da questo secondo confronto è stata esclusa HIZENTRA® (20) poiché non presenta la stessa indicazione rimborsata per HYQVIA® (19) e per VENITAL® (25) nel trattamento delle SID.

Prospettiva di analisi

La CMA è stata condotta considerando la prospettiva dell'ospedale. Sono stati quindi valutati i costi diretti sanitari a carico dell'ospedale, quali il costo di acquisto delle IG e il relativo costo di somministrazione.

Orizzonte temporale

Entrambe le sotto analisi sono state condotte considerando un unico orizzonte temporale di un anno, corrispondente a 52 settimane di trattamento. Si ritiene che tale arco temporale sia idoneo a rilevare eventuali differenze in termini di costo di trattamento, soprattutto in ottica di previsione e definizione del budget di spesa per l'ospedale.

Popolazione

La popolazione di riferimento considerata nella CMA è rappresentata da pazienti adulti (età ≥18 anni) affetti da PID, con compromissione della produzione di anticorpi, o da SID, con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L. Dal momento che, per ciascuna IG considerata, il corrispondente dosaggio di somministrazione è peso-dipendente (12,32,33), nella CMA, in accordo con quanto indicato nelle Linee Guida AIFA (34), è stato considerato per il paziente adulto un peso medio corporeo di 70 kg.

Somministrazione

Immunodeficienze primarie

La Tabella I riporta lo schema di somministrazione di HYQVIA® (12), HIZENTRA® (32) e VENITAL® (33) utilizzato



TABELLA I - Schema posologico delle immunoglobuline nel trattamento delle pid

Parametri	HYQVIA®	HIZENTRA®	VENITAL®
Via di somministrazione	fSC	SC	IV
Dose/mese*	0,4 g/kg	0,4 g/kg	0,4 g/kg
Dose/mese paziente adulto 70 kg*	28,0 g	28,0 g	28,0 g
N. somministrazioni/mese	1,14	4,00	1,14
Dose/anno paziente adulto 70 kg**	364,0 g	364,0 g	364,00 g
N. somministrazioni/anno	14,86	52,0	14,86

*Mese = 4 settimane; **Anno = 52 settimane.

per stimare il costo del trattamento di mantenimento nelle PID. Per HIZENTRA® e VENITAL®, sulla base di quanto riportato nello studio osservazionale condotto da Matusci et al. (35), è stata considerata una dose media mensile di mantenimento di 0,4 g/kg (corrispondente a 28,0 grammi/mese considerando un paziente adulto di 70 kg). Dal momento che nello studio osservazionale condotto da Matusci et al. (35) non era presente una fSCIG, nella CMA si è assunto di considerare anche per HYQVIA® la stessa dose media mensile di mantenimento di 0,4 g/kg. Sulla base dei rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP) si è assunto che tale dose media mensile venga suddivisa in 4 somministrazioni mensili a intervalli settimanali (4 somministrazioni al mese) per HIZENTRA® (32) e in 1,14 somministrazioni mensili (una somministrazione ogni 3,5 settimane) per HYQVIA® (12) e per VENITAL® (33).

Immunodeficienze secondarie

La Tabella II riporta lo schema di somministrazione considerato per stimare il costo del trattamento di mantenimento nelle SID di HYQVIA® (12) e VENITAL® (33). In assenza di specifici studi di confronto diretto, la dose media mensile di mantenimento è stata dedotta dai rispettivi RCP (12,33). Per entrambe le IG è stata quindi considerata una dose media mensile di 24 grammi per un paziente adulto di 70 kg (34), calcolata come media tra la dose minima (0,2 g/kg ogni 3,5 settimane) e massima (0,4 g/kg ogni 3,5 settimane), suddivisa in 1,14 somministrazioni mensili (una somministrazione ogni 3,5 settimane) (12,33).

TABELLA II - Schema posologico delle immunoglobuline nel trattamento delle sid

Parametri	HYQVIA®	VENITAL®
Via di somministrazione	fSC	IV
Dose/mese paziente adulto 70 kg*	24,0 g	24,0 g
N. somministrazioni/mese	1,14	1,14
Dose/anno paziente adulto 70 kg**	312,0 g	312,00 g
N. somministrazioni/anno	14,86	14,86

*Mese = 4 settimane; **Anno = 52 settimane.

Costo di acquisizione delle immunoglobuline

Considerando quanto riportato nelle rispettive Gazzette Ufficiali (19,20,25), per ciascuna IG è stato considerato il prezzo ex-factory di € 55,00 per grammo di prodotto.

Costo somministrazione

Immunoglobuline sottocute

Sulla base della pratica clinica e di quanto indicato nello studio osservazionale di Matusci et al. (35), si è assunto che la somministrazione delle IG fSC o SC venga effettuata dal paziente o dal caregiver in ambito domiciliare, utilizzando la pompa di infusione e i materiali (deflussori, spike e siringhe) necessari per ogni singola infusione messi a disposizione dall'ospedale.

Nella CMA è stato considerato un costo medio di € 41,25 per ogni somministrazione SC effettuata (Tab. III). Sulla base dei dati mercato (36), si è assunto che l'auto-somministrazione SC avvenga nell'80% dei casi utilizzando la pompa Crono S-PID® 50 venduta a un prezzo di € 1.460,00 e nel restante 20% dei casi utilizzando la pompa Crono S-PID® 100 venduta a un prezzo di € 1.760,00. Per ciascuna pompa è stata considerata una durata media di funzionamento di tre anni (156 settimane) (36). Oltre al costo della pompa di infusione, è stato calcolato e valorizzato, agli attuali prezzi di mercato (36), anche il corrispettivo consumo medio dei materiali necessari per ogni singola somministrazione quali deflussori, spike e siringhe (Tab. III).

TABELLA III - Costo medio per singola somministrazione scig

	Crono S-PID 50	Crono S-PID 100	Media
Pompa a infusione			
– percentuale di utilizzo	80%	20%	
– costo della pompa a infusione	€ 1.460,00	€ 1.760,00	€ 1.520,00
– numero di infusioni per pompa (durata)	156	156	156
Costo pompa per singola infusione	€ 9,36	€ 11,28	€ 9,74
Materiali per la somministrazione			
– n° deflussori per somministrazione	2,6	2,6	2,6
– costo deflussore	€ 5,33	€ 5,33	€ 5,33
– n° spike	1	1	1
– costo spike	€ 0,70	€ 0,70	€ 0,70
– n° siringhe per somministrazione	2,6	2,6	2,6
– costo siringa dedicata	€ 5,70	€ 9,80	€ 6,52
Costo materiali per somministrazione	€ 29,38	€ 40,04	€ 31,51
Costo somministrazione annuo	€ 38,74	€ 51,32	€ 41,25

Dal momento che, a differenza di quanto avviene per HIZENTRA® e per le altre SCIG, l'azienda titolare di HYQVIA® fornisce attualmente gratuitamente materiali e pompa di infusione senza alcun costo aggiuntivo per l'ospedale, nel caso base della CMA a HYQVIA® non è stato associato alcun costo di somministrazione.

Immunoglobuline endovenose

A differenza di HYQVIA® e HIZENTRA®, VENITAL® (come accade per le altre IVIG rimborsate) viene somministrata per via endovenosa. In questo caso, nella CMA è stato considerato un costo medio a carico dell'ospedale per singola somministrazione IV di € 333,02 (Tab. IV). Le principali voci di consumo di risorse e di costo sostenute dall'ospedale per la somministrazione delle IVIG sono rappresentate dal personale medico-infermieristico e dall'utilizzo dell'ambulatorio terapeutico. I tempi medi (ore) di presenza del medico e dell'infermiere o di utilizzo dell'ambulatorio terapeutico e i corrispondenti costi medi orari associati ad ogni singola somministrazione delle IVIG considerati nella CMA sono stati determinati sulla base dei dati di raccolti dallo studio osservazionale di Matucci et al. (35) (Tab. IV). Poiché riferiti al 2008 (35), i costi orari del personale medico-infermieristico, occupato nella somministrazione endovenosa delle immunoglobuline, e dell'ambulatorio terapeutico, luogo in cui avviene tale somministrazione, sono stati rivalutati a dicembre 2022 (ultimo dato disponibile) (37). Sommando così le componenti personale medico (€ 30,01), personale infermieristico (€ 112,98) e ambulatorio (€ 190,02), si è ottenuto il costo medio di € 333,02 per singola somministrazione IV (Tab. IV).

TABELLA IV - Costo medio per singola somministrazione ivig

Parametri	
Personale medico	
– costo orario medico (€)	€ 60,03
– durata somministrazione (h)	0,50
Costo annuo personale medico	€ 30,01
Personale infermieristico	
– costo orario infermiere (€)	€ 28,25
– durata somministrazione (h)	4,0
Costo annuo personale infermieristico	€ 112,98
Ambulatorio terapeutico	
– costo orario ambulatorio terapeutico (€)	€ 47,58
– durata della somministrazione (h)	4,00
Costo ambulatorio (€)	€ 190,02
Costo medio per la somministrazione IV delle immunoglobuline (€)	€ 333,02

Altri costi

Dalla CMA sono stati esclusi i costi per le procedure diagnostiche perché, sulla base di quanto riportato nello studio osservazionale di Matucci et al. (35), non si evidenziano differenze di consumo tra le immunoglobuline considerate (fSCIG, SCIG e IVIG). Inoltre, poiché trascurabili, sono stati esclusi dalla valutazione anche i costi determinati dai farmaci

per la premedicazione somministrati ai pazienti che ricevono IVIG. Infatti, secondo quanto riportato nello studio osservazionale di Matucci et al. (35), tali costi, su base annua, ammonterebbero a circa € 11,28.

Analisi di sensibilità

Dal momento che, nell'analisi sia delle PID che delle SID, l'esclusione del costo di somministrazione di HYQVIA® rappresenta il principale parametro in grado di influenzare i risultati della CMA, è stata condotta un'analisi di scenario in cui, a differenza del caso base, è stato incluso anche per HYQVIA® tale costo.

Inoltre, dal momento che, in assenza di uno specifico dato riportato dallo studio osservazionale di Matucci et al. (35), si è assunto nel caso base della CMA di considerare anche per HYQVIA® lo stesso dosaggio medio mensile utilizzato per le altre due IG nel trattamento delle PID, è stata condotta un'analisi della soglia (*Threshold Analysis*) finalizzata a considerare per quale aumento del dosaggio mensile di HYQVIA® quest'ultima alternativa non risulterebbe *cost-saving* rispetto a HIZENTRA® e a VENITAL®, includendo anche in questo caso il costo di somministrazione per HYQVIA®.

Infine, solo rispetto a VENITAL® nel trattamento sia delle PID che delle SID, è stata condotta una seconda analisi della soglia finalizzata a considerare per quale riduzione dei costi orari del personale medico-infermieristico e dell'utilizzo dell'ambulatorio terapeutico le due strategie di trattamento HYQVIA® e VENITAL® risulterebbero costo-neutrali; anche in questo caso è stato incluso il costo di somministrazione per HYQVIA®.

Risultati

Analisi di minimizzazione dei costi

Immunodeficienze primarie

La Tabella V descrive i risultati dell'analisi di minimizzazione dei costi nel trattamento delle PID. Il costo medio

TABELLA V - Risultati cma nel trattamento delle pid e delle sid

Parametri	HYQVIA® (fSCIG)	HIZENTRA® (SCIG)	VENITAL® (IVIG)
PID			
Costo annuo IG	€ 20.020,00	€ 20.020,00	€ 20.020,00
Costo annuo somministrazione	€ 0,00	€ 2.145,19	€ 4.947,68
Costo trattamento annuo	€ 20.020,00	€ 22.165,19	€ 24.967,68
Delta vs HYQVIA		-€ 2.145,19	-€ 4.947,68
SID			
Costo annuo IG	€ 17.160,00	n.v.	€ 17.160,00
Costo annuo somministrazione	€ 0,00	n.v.	€ 4.947,68
Costo trattamento annuo	€ 17.160,00	n.v.	€ 22.107,68
Delta vs HYQVIA			-€ 4.947,68

n.v. = non valutato.



annuo (52 settimane) per paziente trattato con HYQVIA® (€ 20.020,00) risulta inferiore di € 2.145,19 (-9,7%) rispetto a quello associato a HIZENTRA® (SCIG) (€ 22.165,19) e di € 4.947,68 (-19,8%) rispetto a quello associato a VENITAL® (IVIG) (€ 24.967,68).

Immunodeficienze secondarie

Nel trattamento delle SID, HYQVIA® determina il minor costo medio annuo (52 settimane) per paziente trattato (€ 17.160,00) rispetto a quello associato a VENITAL® (IVIG) (€ 22.107,68), con una differenza di € 4.947,68 (-22,4%) (Tab. V).

Analisi di sensibilità

La Tabella VI riporta i risultati dell'analisi di scenario condotta per entrambi i confronti. Anche includendo i costi di somministrazione, HYQVIA® determinerebbe sempre il minor costo medio annuo rispetto a HIZENTRA® e VENITAL® nel trattamento di mantenimento delle PID e rispetto a VENITAL® nel trattamento di mantenimento delle SID.

La Figura 1 illustra il risultato dell'analisi della soglia corrispondente alla variazione della dose media mensile di HYQVIA® nel trattamento delle PID rispetto a HIZENTRA® e a VENITAL®. Affinché HYQVIA® determini un maggior costo di trattamento annuo rispetto a HIZENTRA®, il corrispondente dosaggio medio mensile dovrebbe essere superiore a 30 g/mese (+7,1%), mentre, rispetto a VENITAL®, il corrispondente dosaggio medio mensile dovrebbe essere superiore a 34 g/mese (+21,4%).

Le Figure 2.A e 2.B illustrano invece i risultati dell'analisi della soglia corrispondente alla percentuale di riduzione dei costi orari del personale medico-infermieristico e dell'utilizzo dell'ambulatorio terapeutico per la somministrazione IV affinché HYQVIA® e VENITAL® siano costo-neutrali nel trattamento delle PID o delle SID, rispettivamente. In entrambi i casi, solo a fronte di una sensibile riduzione dell'87,6% dei costi orari considerati nel caso base per il personale medico-infermieristico e per l'utilizzo dell'ambulatorio terapeutico, le due strategie di trattamento risulterebbero costo-neutrali.

TABELLA VI - Analisi di scenario

	HIQVIA®	HIZENTRA®	VENITAL®
PID			
Caso base	€ 20.020,00	€ 22.165,19	€ 24.967,68
– di cui immunoglobuline	€ 20.020,00	€ 20.020,00	€ 20.020,00
– di cui somministrazione	€ 0,00	€ 2.145,19	€ 4.947,68
Delta vs HIQVIA		-€ 2.145,19	-€ 4.947,68
Analisi di scenario	€ 20.632,91	€ 22.165,19	€ 24.967,68
– di cui immunoglobuline	€ 20.020,00	€ 20.020,00	€ 20.020,00
– di cui somministrazione	€ 612,91	€ 2.145,19	€ 4.947,68
Delta vs HIQVIA		-€ 1.532,28	-€ 4.334,77
SID			
Caso base	€ 17.160,00	n.v.	€ 22.107,68
– di cui immunoglobuline	€ 17.160,00	n.v.	€ 17.160,00
– di cui somministrazione	€ 0,00	n.v.	€ 4.947,68
Delta vs HIQVIA			-€ 4.947,68
Analisi di scenario	€ 17.772,91	n.v.	€ 22.107,68
– di cui immunoglobuline	€ 17.160,00	n.v.	€ 17.160,00
– di cui somministrazione	€ 612,91	n.v.	€ 4.947,68
Delta vs HIQVIA			-€ 4.334,77

n.v. = non valutato.

Discussione

Partendo dall'assunzione che non ci sia alcuna differenza significativa in termini di efficacia clinica tra fSCIG, SCIG e IVIG (8,9,13-18), l'obiettivo della presente CMA è stato quello di stimare, considerando la prospettiva dell'ospedale: i) il costo medio annuo associato a HYQVIA®, HIZENTRA® e VENITAL® nel trattamento di mantenimento delle PID con compromissione

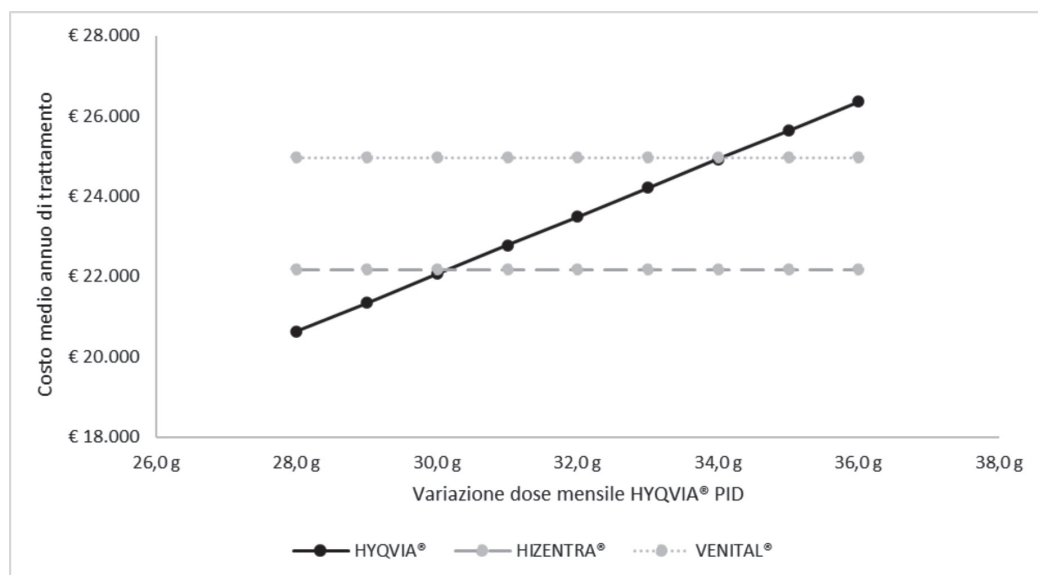


Fig. 1 - Analisi della soglia: variazione della dose mensile di HYQVIA® nelle PID.

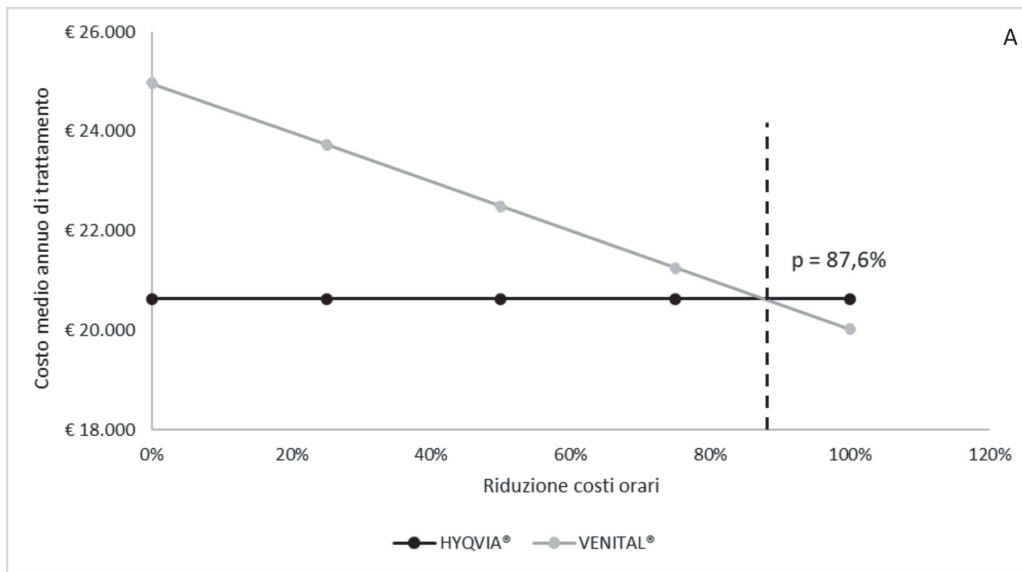


Fig. 2.A - Analisi della soglia: variazione dei costi orari della somministrazione IV nelle PID.

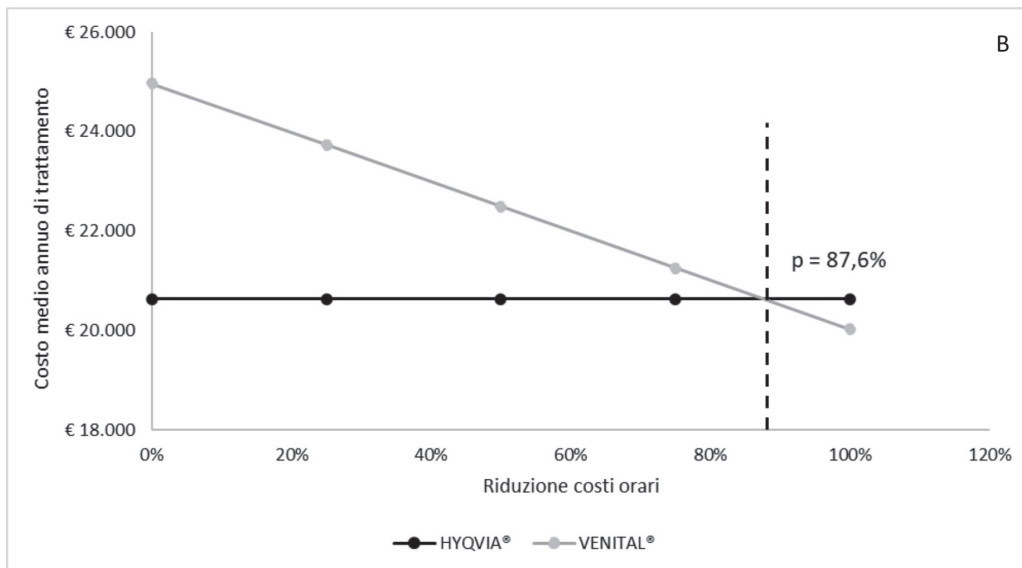


Fig. 2.B - Analisi della soglia: variazione dei costi orari della somministrazione IV nelle SID.

della produzione di anticorpi e ii) il costo medio annuo associato a HYQVIA® e VENITAL® nel trattamento di mantenimento delle SID in pazienti con infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L.

Nel trattamento di mantenimento delle PID, quale fonte di riferimento, sono stati considerati i dosaggi delle IG riportati nello studio osservazionale condotto da Matucci et al. (35), mentre, in assenza di uno specifico studio di confronto diretto, nel trattamento di mantenimento delle SID sono stati considerati i dosaggi di HIZENTRA® (12) e VENITAL® (33) indicati nei rispettivi RCP.

In entrambe le sotto analisi, in linea con quanto riportato nelle rispettive Gazzette Ufficiali (19,20,25), per ciascuna IG è stato considerato il prezzo ex-factory di € 55,00 per grammo di prodotto.

Nel trattamento di mantenimento delle PID HYQVIA® (€ 20.020,00) è risultata l'alternativa terapeutica con il minor costo medio annuo di mantenimento rispetto sia a HIZENTRA® (€ 22.165,19) sia a VENITAL® (€ 24.967,68). Anche nel trattamento di mantenimento delle SID, HYQVIA® (€ 17.160,00) risulta essere l'alternativa terapeutica con il minor costo medio annuo di mantenimento rispetto a VENITAL® (€ 22.107,68).

Dal momento che, in entrambi i confronti (PID e SID), l'esclusione del costo di somministrazione per HYQVIA® (l'azienda titolare del farmaco, a oggi, fornisce gratuitamente materiali e pompa di infusione senza alcun costo aggiuntivo a carico dell'ospedale) rappresenta il principale parametro in grado di influenzare i risultati della CMA, è stata condotta un'analisi di scenario in cui tale costo è stato considerato anche per HYQVIA®. Nel confronto con HIZENTRA® nel trattamento

di mantenimento delle PID, grazie a un minor numero di somministrazioni annue (14,86 vs 52), HYQVIA® rimarrebbe *cost-saving*. Anche nel confronto con VENITAL®, nel trattamento di mantenimento sia delle PID che delle SID, a fronte di uno stesso numero di somministrazioni annue, ma in virtù di un differente costo di valorizzazione per la somministrazione SC (€ 41,25) rispetto a quella IV (€ 333,02), HYQVIA® rimarrebbe *cost-saving*. In riferimento a quest'ultimo confronto, dal momento che il costo medio associato alla somministrazione IV risulta più oneroso per l'ospedale rispetto a quello per la somministrazione SC (€ 333,02 vs € 41,25), è stata condotta anche un'analisi della soglia per verificare per quale riduzione dei costi orari considerati nel caso base per il personale medico-infermieristico e per l'utilizzo dell'ambulatorio terapeutico le due strategie di trattamento (HYQVIA® e VENITAL®) risulterebbero costo-neutrali. Questa analisi è stata condotta per verificare il peso sul risultato del caso base di un'eventuale sovrastima dei costi orari. In realtà si osserva come solo a fronte di un'irrealistica riduzione di oltre l'85% dei costi orari indicati nel caso base le due alternative terapeutiche risulterebbero costo-neutrali nel trattamento di mantenimento delle PID o delle SID.

Al momento della conduzione della presente analisi non sono presenti in letteratura valutazioni economiche che abbiano confrontato HYQVIA® rispetto ad altre IG. Tuttavia, con riferimento alla letteratura internazionale, è presente il tema del confronto del costo di trattamento effettuato a domicilio con SCIG rispetto a quello somministrato in ospedale con IVIG. I risultati di una serie di analisi di *Real-World* condotte in Francia, Svizzera, Giappone e Canada sono concordi nell'associare costi di trattamento inferiori alle SCIG rispetto alle IVIG (38-39). Nello studio francese l'utilizzo delle SCIG ha determinato una riduzione del 25% dei costi rispetto a quelli associati all'utilizzo delle IVIG (38). L'analisi di minimizzazione dei costi condotta considerando la prospettiva del sistema sanitario svizzero ha riscontrato un risparmio totale di € 8.897 per paziente nell'arco di 3 anni passando dall'IVIG somministrata mensilmente in regime ambulatoriale alla SCIG somministrata settimanalmente a domicilio (39). Nello studio giapponese, i pazienti che sono passati da IVIG a SCIG hanno registrato una riduzione della perdita di produttività (40). Infine, lo studio canadese, nel corso di un anno di osservazione, ha rilevato una riduzione dei costi medi ospedalieri (CAD 1.826 vs CAD 187) e delle visite (CAD 84 vs CAD 744) nei pazienti con SCIG somministrate a domicilio rispetto ai pazienti con IVIG somministrate in ospedale (41).

Limiti dell'analisi

Un primo limite della CMA è stato quello di aver condotto nel trattamento delle PID un confronto considerando per HYQVIA® lo stesso dosaggio medio mensile identificato per le SCIG (HIZENTRA®) e per le IVIG (VENITAL®) nello studio osservazione di Matucci et al. (35). Si giustifica tale considerazione poiché attualmente non sono disponibili in letteratura studi riferiti al contesto nazionale o internazionale che abbiano confrontato HYQVIA® rispetto ad altre immunoglobuline nel trattamento di mantenimento delle PID. Al fine di verificare l'impatto di tale assunzione è stata condotta un'analisi di

scenario finalizzata a stimare per quale aumento del dosaggio mensile HYQVIA® non sarebbe più *cost-saving* rispetto a HIZENTRA® e a VENITAL® nel trattamento delle PID. Affinché ciò accada il dosaggio medio mensile di HYQVIA® utilizzato nel caso base (28 g/mese) dovrebbe aumentare del 7,1% (30 g/mese) rispetto a HIZENTRA® e del 21,4% (34 g/mese) rispetto a VENITAL®.

Un secondo limite è stato quello di aver estrapolato dalle informazioni riportate nei rispettivi RCP (12,33) il dosaggio medio mensile di HIQVIA® e VENITAL® nel trattamento delle SID. A giustificazione di tale scelta si sottolinea il fatto che a oggi nel trattamento delle SID non sono disponibili in letteratura studi nazionali o internazionali che abbiano confrontato HYQVIA® rispetto ad altre IVIG.

In assenza di dati aggiornati, un terzo limite è da ricercare nell'aver utilizzato, anche se attualizzati, i costi unitari riportati in una pubblicazione del 2008 (35) per valorizzare i consumi delle risorse sanitarie associati alla somministrazione per via endovenosa delle IG. L'analisi della soglia ha comunque dimostrato come, solo a fronte di irrealistiche riduzioni dei costi orari del personale medico-infermieristico e dell'ambulatorio, VENITAL® determinerebbe lo stesso costo di HIQVIA® nel trattamento di mantenimento nelle PID o nelle SID. Va comunque sottolineato che l'assenza di recenti dati di letteratura sugli attuali costi delle diverse procedure di somministrazione richiede in futuro la conduzione di specifiche analisi finalizzate a colmare tale mancanza.

Un ulteriore limite dello studio può essere riscontrato nella scelta di aver valorizzato i consumi delle IG sulla base dei rispettivi prezzi ex-factory; prezzi che potrebbero non riflettere eventuali negoziazioni regionali/locali.

Dalla CMA sono stati esclusi i costi per le procedure diagnostiche poiché, sulla base di quanto riportato nello studio condotto da Matucci et al (35), non si ipotizzano differenze nei consumi tra le immunoglobuline considerate. Poiché trascurabili, sono stati inoltre esclusi dalla valutazione anche i costi determinati dai farmaci per la premedicazione nei pazienti che ricevono IVIG. Infatti, tali costi, se considerati, ammonterebbero, su base annua, a € 11,28 (35). Infine, dal momento che la CMA ha considerato i soli costi diretti sanitari, qualora fossero stati inclusi anche i costi diretti non sanitari, quali quelli di trasferimento da casa all'ospedale per ricevere il trattamento IVIG, e/o i costi indiretti, quali la perdita di produttività dovuta alla somministrazione delle IG in ambito ospedaliero, la differenza tra il costo medio di HYQVIA® e quello di VENITAL® sarebbe stata maggiore.

Conclusioni

Per garantire la sostenibilità, oltre alla tollerabilità, alle caratteristiche cliniche e alle preferenze dei pazienti, la scelta di un trattamento dovrebbe essere fatta considerando anche il relativo impatto economico. Grazie ai minori costi di somministrazione rispetto a SCIG e IVIG e al diverso schema di somministrazione rispetto a SCIG, i risultati della CMA identificano in HYQVIA® un'opzione economicamente vantaggiosa rispetto alle alternative SC e IV nel trattamento delle PID con compromissione della produzione di anticorpi e rispetto alle alternative IV nel trattamento delle SID in pazienti con

infezioni severe o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e documentato difetto di anticorpi specifici (PSAF) o livello sierico di IgG < 4 g/L.

Disclosures

Conflict of interest: RR has no financial interests to disclose in connection with this study. SR is employed by Takeda Italia S.p.A. (no stock ownership).

Financial support: Takeda Italia S.p.A. supported this research. The Authors thank Eleonora Buscemi of PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider for her contribution in validating the analysis and writing the manuscript. Takeda Italia S.p.A. funded the medical writing.

Bibliografia

1. Español T, Hernández M, Giner MT, et al. [Directory of diagnostic tests in primary immunodeficiencies]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(3):157-161. [CrossRef PubMed](#)
2. Sánchez-Ramón S, Bermúdez A, González-Granado LI, Rodríguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacín P; ID-Signal Onco-Haematology Group. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2019 Mar 26;10:586. [CrossRef PubMed](#)
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507. [CrossRef PubMed](#)
4. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2)(suppl 2):S195-S203. [CrossRef PubMed](#)
5. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22. [CrossRef PubMed](#)
6. Mortaz E, Tabarsi P, Mansouri D, et al. Cancers related to immunodeficiencies: update and perspectives. *Front Immunol*. 2016;7:365. [CrossRef PubMed](#)
7. Wasserman RL; HyQvia Experience Study Group. Clinical Practice Experience with HyQvia in Adults Using Alternative Dosing Regimens and Pediatric Patients: A Retrospective Study. *Adv Ther*. 2020;37(4):1536-1549. [CrossRef PubMed](#)
8. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 2004;112(1):1-7. [CrossRef PubMed](#)
9. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J Clin Immunol*. 2011;31(3):323-331. [CrossRef PubMed](#)
10. Misbah S, Sturzenegger MH, Borte M, et al. Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin Exp Immunol*. 2009;158(Suppl 1)(suppl 1):51-59. [CrossRef PubMed](#)
11. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M; Subcutaneous IgG Study Group. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol*. 2006;26(3):265-273. [CrossRef PubMed](#)
12. Hyqvia. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2023)
13. Yocum RC, Kennard D, Heiner LS. Assessment and implication of the allergic sensitivity to a single dose of recombinant human hyaluronidase injection: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Infus Nurs*. 2007;30(5):293-299. [CrossRef PubMed](#)
14. Allen CH, Etwiler LS, Miller MK, et al; INcreased Flow Utilizing Subcutaneously-Enabled Pediatric Rehydration Study Collaborative Research Group. Recombinant human hyaluronidase-enabled subcutaneous pediatric rehydration. *Pediatrics*. 2009;124(5):e858-e867. [CrossRef PubMed](#)
15. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF, von Gunten CF. Assessing the role of human recombinant hyaluronidase in gravity-driven subcutaneous hydration: the INFUSE-LR study. *J Palliat Med*. 2007;10(6):1312-1320. [CrossRef PubMed](#)
16. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al; IGSC, 10% with rHuPH20 Study Group. Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):951-7.e11. [CrossRef PubMed](#)
17. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, et al. Recombinant human hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin treatment in pediatric patients with primary immunodeficiencies: long-term efficacy, safety and tolerability. *Immunotherapy*. 2016;8(10):1175-1186. [CrossRef PubMed](#)
18. Wasserman RL, Melamed I, Stein MR, et al. Longterm tolerability, safety, and efficacy of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulin for primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36(6):571-582. [CrossRef PubMed](#)
19. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 6 luglio 2022 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Hyqvia», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 503/2022). (22A04070) (GU Serie Generale n.167 del 19-07-2022). [Online](#) (Accessed March 2023)
20. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 9 maggio 2022 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Hizentra», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 331/2022). (22A03016) (GU Serie Generale n.120 del 24-05-2022). [Online](#) (Accessed March 2023)
21. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 7 ottobre 2021 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Keycute», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1201/2021). (21A06200) (GU Serie Generale n.255 del 25-10-2021). [Online](#) (Accessed March 2023)
22. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 7 ottobre 2021 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Naxiglo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1200/2021). (21A06199) (GU Serie Generale n.255 del 25-10-2021) [Online](#) (Accessed March 2023)
23. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 20 giugno 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e rinegoiazione del medicinale per uso umano «Kiovig», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 464/2022). (22A03731) (GU Serie Generale n.150 del 29-06-2022) [Online](#) (Accessed March 2023)
24. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 26 gennaio 2022 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Privigen», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 80/2022). (22A00809) (GU Serie Generale n.32 del 08-02-2022) [Online](#) (Accessed March 2023)
25. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 7 ottobre 2021 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Venital», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1184/2021). (21A06192) (GU Serie Generale n.254 del 23-10-2021). [Online](#) (Accessed March 2023)
26. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 7 ottobre 2021 Rinegoiazione del medicinale per uso umano «IG Vena», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993,



- n. 537. (Determina n. 1202/2021). (21A06201) (GU Serie Generale n.255 del 25-10-2021). [Online](#) (Accessed March 2023)
27. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 9 agosto 2021 Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Octagam», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/947/2021). (21A05017) (GU Serie Generale n.199 del 20-08-2021). [Online](#) (Accessed March 2023)
28. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACOCOMUNICATO Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Gamten» (20A05330) (GU Serie Generale n.249 del 08-10-2020). [Online](#) (Accessed March 2023)
29. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 7 ottobre 2021 Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Flebogamma Dif», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1205/2021). (21A06206) (GU Serie Generale n.256 del 26-10-2021). [Online](#) (Accessed March 2023)
30. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 21 aprile 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Iqymune», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 309/2022). (22A02691) (GU Serie Generale n.104 del 05-05-2022). [Online](#) (Accessed March 2023)
31. Takeda, data on file. Merket Tracker IGs. Aggiornamento Novembre 2022.
32. Hizentra. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#). (Accessed March 2023)
33. Venital. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#) (Accessed March 2023)
34. Linee guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Online](#). (Accessed March 2023)
35. Matucci A, Ravasio R, Vultaggio A, Maggi E. Analisi di minimizzazione dei costi della terapia con immunoglobuline (Ig) per il trattamento di pazienti con immunodeficienza primaria: confronto tra terapia con Ig sottocute vs endovena. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2008; 1(1): 31-37. [Online](#) (Accessed March 2023)
36. Prezzi di mercato. Takeda, data on file.
37. Istat. INDICE DEI PREZZI AL CONSUMO PER LE RIVALUTAZIONI MONETARIE. [Online](#) (Accessed March 2023)
38. Beauté J, Levy P, Millet V, et al; French PID study group CEREDIH. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(2):240-245. [CrossRef PubMed](#)
39. Perraudin C, Bourdin A, Spertini F, Berger J, Bugnon O. Switching patients to home-based subcutaneous immunoglobulin: an economic evaluation of an interprofessional drug therapy management program. *J Clin Immunol*. 2016;36(5):502-510. [CrossRef PubMed](#)
40. Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther*. 2014;36(11):1616-1624. [CrossRef PubMed](#)
41. Fu LW, Song C, Isaranuwatthai W, Betschel S. Home-based subcutaneous immunoglobulin therapy vs hospital-based intravenous immunoglobulin therapy: A prospective economic analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):195-199. [CrossRef PubMed](#)

Possible role of glucose-6-phosphatase 3 in the pathogenesis of uterine leiomyomas

Paola Marcolongo¹, Virginia Barone¹, Stefano Luisi^{1,2}

¹Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena - Italy

²Unit of Gynecology, University of Siena, Siena - Italy

Paola Marcolongo and Virginia Barone contributed equally.

ABSTRACT

Background and aim: Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (G6PC3) has been recently described as a metabolite repair enzyme involved in the disposal of the phosphorylated glucose analog 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P). This function is especially relevant in neutrophils; indeed, G6PC3 deficiency leads to neutropenia as the accumulated metabolite 1,5AG6P inhibits the first step of glycolysis. Like neutrophils, tumoral metabolism also mainly relies on glycolysis, and we wondered if G6PC3 is expressed in uterine leiomyoma samples and if it can eventually have a role in the pathogenesis of these tumors. Understanding the complex pathophysiology of leiomyomas is a prerequisite to develop new therapeutic strategies.

Methods: We used human uterine leiomyoma and matched myometrial samples. Immunohistochemistry and quantitative polymerase chain reaction (qPCR) were performed.

Results: Immunohistochemical analysis has not evidenced appreciable differences between pathologic versus normal tissue samples. Indeed, qPCR analysis suggests a higher expression of *G6PC3* in human uterine leiomyoma than in matched myometrial samples.

Conclusion: A targeted therapeutic inhibition of G6PC3 in uterine leiomyoma samples is a potential strategy to slow down tumor growth.

Keywords: G6PC3, G6PT, 1,5-Anhydroglucitol-6-phosphate, Glycolysis, Uterine leiomyomas

Introduction

Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (G6PC3) is an almost ubiquitous enzyme whereas its homologous glucose-6-phosphatase catalytic subunit 1 (G6PC1) counterpart is mainly expressed in the liver and kidney (1), playing a key role in regulating blood glucose homeostasis.

Both G6PC3 and G6PC1 are phosphatases that catalyze the last reaction of glycogenolysis and gluconeogenesis, namely the dephosphorylation of glucose-6-phosphate (G6P) to glucose and inorganic phosphate. Even though both pathways occur in the cytoplasm, the G6PC enzymes are associated with the endoplasmic reticulum (ER) membranes

and the active site is located in the lumen of ER. Because of that, G6P has to be transported into the ER by the glucose-6-phosphate transporter (G6PT) (1) in order to allow enzymatic activity.

Mutations in the *G6PC* and in the *G6PT* genes cause glycogen storage disease type 1a and type 1b, respectively. The second form mentioned has the worst symptoms: it is a metabolic disorder, but it is also characterized by severe infections due to neutropenia and neutrophil dysfunctions (1). Mutations in the *G6PC3* gene cause congenital neutropenia type 4 that is characterized by recurrent infections but lacks metabolic derangement (1,2).

The common trait linking these genetic diseases has been recently evidenced since G6PC3, in cooperation with its transporter G6PT, has emerged as a metabolite repair enzyme involved in the disposal of the phosphorylated glucose analog 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate (1,5AG6P) (3). In physiologic conditions, 1,5-anhydroglucitol (1,5AG) is phosphorylated to 1,5AG6P thanks to the enzyme hexokinase (EK). The latter metabolite is toxic for the organism and it is usually detoxified by G6PC3. G6PC3 recognizes 1,5AG6P and dephosphorylates the molecule to 1,5AG (Fig. 1A). In patients with a deficit of either G6PC3 or G6PT, 1,5AG6P remains in the cytosol as a toxic molecule since it is a strong inhibitor

Received: October 26, 2022

Accepted: May 9, 2023

Published online: June 5, 2023

Corresponding author:

Stefano Luisi

Department of Molecular and Developmental Medicine

Unit of Gynecology, University of Siena

Policlinico Le Scotte, 53100, Siena - Italy

stefano.luisi@unisi.it



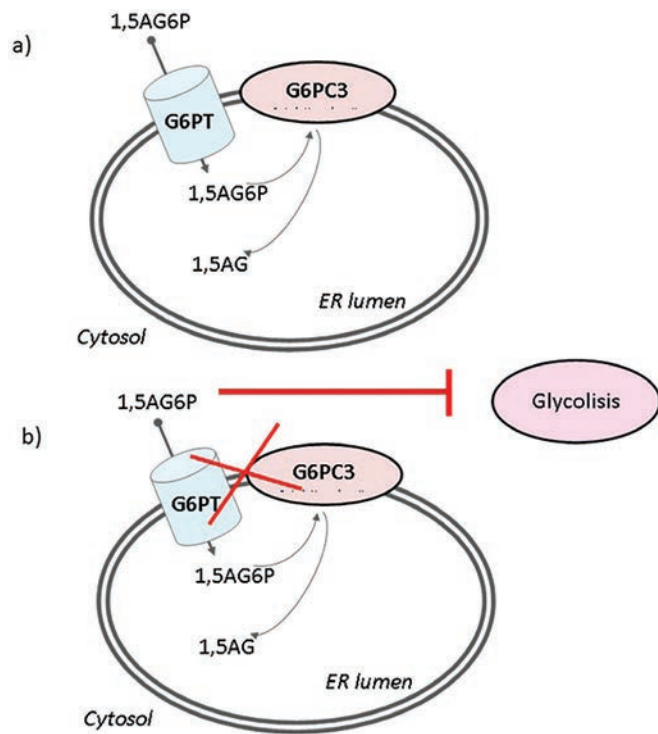


Fig. 1 - Role of the enzymatic couple G6PC3-G6PT in detoxifying 1,5AG. 1,5AG6P is transported into the ER by G6PT and dephosphorylated by G6PC3 (A). When G6PC3 or G6PT does not work properly, 1,5AG6P accumulates in the cytosol and inhibits glycolysis (B). 1,5AG = 1,5-anhydroglucitol; 1,5AG6P = 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate; ER = endoplasmic reticulum; G6PC3 = glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3; G6PT = glucose-6-phosphatase transporter.

of EK (Fig. 1B). This has been demonstrated to lead to neutropenia: G6P concentration diminishes in the cytosol and consequently, the neutrophils do not get the proper amount of energy through glycolysis. Therefore, the process results in the apoptosis of the cells (3).

It is well known that glycolysis is a predominant metabolic pathway in tumors. Nonetheless, the role of G6PC3 in cells other than neutrophils is largely undefined.

We decided to focus our attention on leiomyomas, a common type of benign neoplasms of female also known as fibroids and extremely frequent in the reproductive age. Uterine leiomyomas originate from the smooth muscle layer of the myometrium and are characterized by disordered accumulation of extracellular matrix. Leiomyomas are a gynecological condition that is a serious health problem due to the associated chronic pelvic pain, uterine bleeding and infertility that represent a heavy burden for the public health care system due to the medical management and surgery (i.e., hysterectomy) (4).

On these assumptions, the aim of the present study was to evaluate the expression of G6PC3 in human leiomyomas and matched myometrial tissues to envisage a possible role in the leiomyoma's metabolism that could be a potential target to hamper tumoral cell proliferation.

Materials and methods

Sample collection

Uterine leiomyoma and adjacent normal myometrial tissue samples were collected from six premenopausal, nonpregnant patients undergoing myomectomy or hysterectomy for symptomatic fibroids, at the University Hospital of Siena. Leiomyomas were previously diagnosed by ultrasonography, and surgical specimens were confirmed as leiomyomas by histopathological evaluation. The median age of the patients was 46.5 years (age range, 44–48 years). The location of fibroids (single or multiple) was predominantly intramural, and their size range was 1–10 cm in diameter. Patients included in the study didn't receive any hormonal treatment in the 3 months before surgery. All participants gave written, informed consent before entering this study, which was approved by the local Human Investigation Committee.

Immunohistochemistry

Tissues were cut into pieces and fixed in 10% buffered formalin for 48 hours. The samples were then dehydrated in graded ethanol, clarified in xylene, embedded in paraffin wax and cut into 7 μm serial sections with a microtome (Leica Microsystems, Milan, Italy).

For immunohistochemistry, sections were deparaffinized in xylene using serial alcohol solutions and rinsed with distilled water. Sections were subjected to antigen retrieval in 0.01 M sodium citrate buffer, pH 6.0 in a microwave oven for 15 min and then incubated in 3% hydrogen peroxide for 10 min at room temperature.

Immunoreaction was performed overnight at +4°C with G6PC3 and G6PT antibodies: 5 μg/mL rabbit polyclonal anti-human G6PC3 antibody (Aviva System Biology, USA) and rabbit polyclonal anti-G6PT antibody solution 1:250, as previously reported (5). The reaction products were visualized using 0.33% hydrogen peroxide and 0.05% 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB), as chromogen (Sigma, St. Louis, MO, USA). The sections were finally counterstained with Meyer's hematoxylin, dehydrated and mounted with Eukitt for light microscopy detection. The immunohistochemical controls were performed by omitting the primary antibody. The images were acquired by a digital camera DS-U1 (Nikon, Japan) mounted on a Nikon Eclipse E600 optical microscope.

RNA Isolation and qPCR

Tissue samples were immediately frozen in liquid nitrogen after surgery and stored at -80°C until use. The ribonucleic acid (RNA) was extracted from frozen tissue and the complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) was reverse transcribed as previously reported (6). Analyses were performed in triplicate in a 20 μL reaction mixture. The cDNA (1 μL) was amplified with PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems) and used as a template for the target genes *G6PC3* and *G6PT*. The quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was performed in 10 μL using Luna® Universal qPCR Master Mix (NEB New England BioLabs). The sequence of *G6PC3* and *G6PT*

primers was the following. For human *G6PC3*, the oligonucleotide primers were: sense, 5' CACCTTCCTTTTGGCGGTTG 3'; and antisense, 5' GCTTAGCTCCCGCTCCATAG 3' and for human *G6PT*, the oligonucleotide primers were: sense, 5' TGTCCCCTTACCTGTGGGTGCTCTC 3'; and antisense, 5' CCAGGAGAAAGGACAGTCCAGCCCTT 3'. Melting curve analysis was used to confirm the specificity of the amplified products and absence of primer dimers. Gene expression values of leiomyoma samples were expressed as fold-change versus normal myometrium samples, by using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method with *HPRT1* (hypoxanthine phosphoribosyltransferase) as endogenous reference gene.

Statistical analysis

Results are reported as means \pm standard error of the mean (SEM). The unpaired *t*-test was performed using the GraphPad Prism Program, version 5 (GraphPad Software, USA).

Results and discussion

We evaluated the expression of *G6PC3* and *G6PT* myometrium and leiomyomas (Fig. 2). Tissue samples were reacted with anti-*G6PC3* and anti-*G6PT* antibodies to evaluate, respectively, the expression of the *G6PC3* enzyme and the *G6PT*.

The reaction with the anti-*G6PC3* antibody was found to be predominantly perinuclear in accordance with the fact that *G6PC3* is a reticular enzyme; in fact, the outer nuclear membrane is continuous with the ER (7). Obvious differences in the expression of *G6PC3* and *G6PT* are not clearly appreciable in the tissue samples analyzed. We decided to investigate using an alternative technique such as qPCR. *G6PC3* and *G6PT* messenger RNA (mRNA) expressions were assessed by real-time PCR (Fig. 3). The *G6PC3* mRNA levels in the leiomyoma samples were calculated using the myometrium for comparison. Our results showed that both *G6PT* and *G6PC3* mRNA expression in the leiomyoma samples showed a higher

expression with respect to myometrium, although not statistically significant.

In conclusion, while it is certainly necessary to increase the number of samples, the data obtained show a good expression of the enzymatic couple *G6PC3*-*G6PT* in uterine leiomyomas. Thus, it's possible to speculate that a pharmacological inhibition of this system through the use, for example, of highly specific inhibitors for *G6PC3* or *G6PT* could limit cell proliferation of this benign tumor.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. Financial support: This work was supported by grants from the University of Siena PSR 2022 (grant 2267-2022-MP-PAR_001 to P.M.).

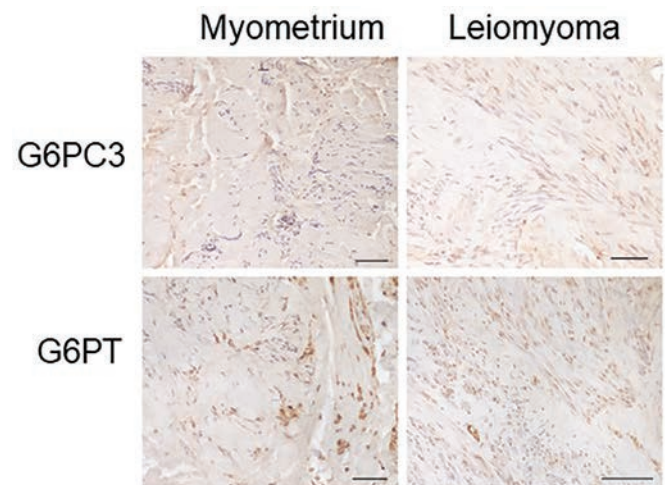


Fig. 2 - Representative images of *G6PC3* and *G6PT* immunostaining of myometrium and leiomyoma of the same patient. The immunohistochemical signal is marked in brown and nuclei are colored in blue with hematoxylin. Scale bar 100 μ m. *G6PC3* = glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3; *G6PT* = glucose-6-phosphatase transporter.

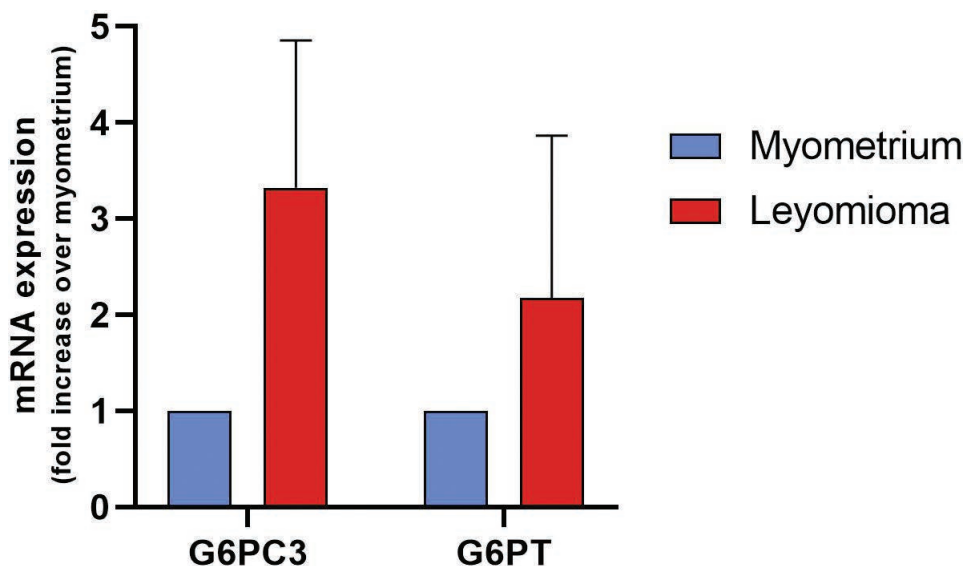


Fig. 3 - Real-time PCR analysis for the *G6PC3* and *G6PT* mRNA expression levels. Each assay was run in triplicate, and negative controls were included. The levels of leiomyoma mRNA were expressed relative to the myometrium, which was considered 1. Bars display mean \pm SEM. PCR = polymerase chain reaction; *G6PC3* = glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3; *G6PT* = glucose-6-phosphatase transporter; mRNA = messenger ribonucleic acid; SEM = standard error of the mean.

References

1. Marcolongo P, Fulceri R, Gamberucci A, Czegle I, Banhegyi G, Benedetti A. Multiple roles of glucose-6-phosphatases in pathophysiology: state of the art and future trends. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(3):2608-2618. [CrossRef PubMed](#)
2. Boztug K, Appaswamy G, Ashikov A, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *N Engl J Med*. 2009;360(1):32-43. [CrossRef PubMed](#)
3. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(4):1241-1250. [CrossRef PubMed](#)
4. Marcolongo P, Maellaro E, Luisi S. Regulation of autophagy in the uterus: from physiological processes to endometriosis and uterine fibroids. *F S Rev*. 2022;3(1):69-75. [CrossRef](#)
5. Senesi S, Marcolongo P, Kardon T, et al. Immunodetection of the expression of microsomal proteins encoded by the glucose 6-phosphate transporter gene. *Biochem J*. 2005;389(Pt 1):57-62. [CrossRef PubMed](#)
6. Del Bello B, Marcolongo P, Ciarmela P, et al. Autophagy up-regulation by ulipristal acetate as a novel target mechanism in the treatment of uterine leiomyoma: an in vitro study. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1150-1159. [CrossRef PubMed](#)
7. De Magistris P, Antonin W. The dynamic nature of the nuclear envelope. *Curr Biol*. 2018;28(8):R487-R497. PMID:29689232. [CrossRef PubMed](#)

Comments to “Cost per responder for vedolizumab and ustekinumab in Crohn’s disease patients after failure of TNF- α inhibitors in Italy”

Ottavio Secchi¹, Andrea Franchi², Armando Lunello³

¹Health Economics Market Access Reimbursement Manager, Janssen Italy, Cologno Monzese (MI) - Italy

²Health Economics Market Access Reimbursement Team Leader, Janssen Italy, Cologno Monzese (MI) - Italy

³Medical Affairs Manager, Janssen Italy, Cologno Monzese (MI) - Italy

L’articolo “Costo per responder di vedolizumab e ustekinumab nel trattamento della malattia di Crohn in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con un antagonista del TNF- α in Italia” (1), recentemente pubblicato sulla Vostra rivista, secondo il nostro parere non descrive la realtà italiana nel suo complesso, ma, piuttosto, fotografa una situazione particolare, poiché lo scenario rappresentato sulla scorta degli input selezionati dagli Autori ha natura eccezionale per tutte le ragioni che di seguito andremo a delineare.

Con la presente desideriamo, quindi, evidenziare i seguenti punti a supporto di quanto sopra.

1. Utilizzo dello studio RWE di Onali 2022 come unica fonte clinica

Ravasio e colleghi calcolano il cost per responder (CPR) considerando il rischio relativo di remissione stimato da un unico studio osservazionale di Onali et al. (2) che confronta VDZ e UST in una popolazione di pazienti con malattia di Crohn (CD) dopo fallimento con un inibitore del TNF- α . Riteniamo che tale scelta sia metodologicamente poco difendibile per varie ragioni.

a. I risultati di Onali et al. (2) andrebbero considerati nel complesso delle evidenze comparative disponibili, come da consolidata prassi dell’evidence-based medicine: almeno altri 3 studi RWE di alta qualità confrontano VDZ e UST nella CD (3-5), di cui due già precedentemente meta-analizzati da Parrot et al. (6). Tale meta-analisi indica una netta superiorità di UST, senza eterogeneità (0%, Fig. 1a). Se si considerano nel pool di dati anche i risultati delle due coorti di pazienti

con fallimento di anti-TNF (MSHS e SPARC) analizzate da Ibing et al. (5), l’UST mantiene il risultato favorevole, sempre in assenza di eterogeneità (Fig. 1b).

b. Se, invece, si includono anche i dati di Onali et al. (2), il trend rimane a favore di UST; tuttavia, si perdono significatività statistica e omogeneità (Fig. 1c), il che conferma la peculiarità dei risultati del suddetto studio, già evidenziata dagli stessi Autori: cit. (Onali 2022) “*In the attempt to interpret our results, we compared UST and VDZ response rates with those reported in the aforementioned studies. Remission and response to UST were in line with those previously reported, whereas VDZ rates were higher... reflecting a population with less refractory disease and potentially better response to VDZ*”.

c. Dal punto di vista formale, inoltre, lo studio di Onali et al. (2) ha fallito l’obiettivo primario di dimostrare differenze su outcome oggettivi (“*a recent meta-analysis showed no difference in steroid-free remission between UST and VDZ at the end of the induction, while UST proved to be superior after 1 year of treatment... However, no comparative data using objective outcomes have been reported. To address this issue, we performed a retrospective, multicenter, real-world study comparing the effectiveness of UST and VDZ in patients with active CD in which 1 or more TNFi failed*”). Le conclusioni di Onali et al. (2) infatti recitano: “*However, no difference was observed between the 2 groups when objective outcomes were investigated at this time point (1 anno)*”.

d. Un altro spunto di riflessione è relativo all’intervallo tra l’ingresso sul mercato italiano di UST e la raccolta dati (gennaio 2016 - dicembre 2020) dello studio di Onali et al. (2): UST è disponibile in Italia da agosto 2018 ed è pertanto ragionevole ipotizzare che i dati di risposta a UST siano in maggioranza riferiti a pazienti “più difficili”, in cui il farmaco è stato utilizzato come ultima risorsa al fallimento delle terapie disponibili per mancanza di alternative. La situazione per VDZ era differente: rimborsato dall’aprile 2016, già introdotto nell’algoritmo terapeutico e, come evidenziato da

Received: April 21, 2023

Accepted: May 11, 2023

Published online: June 5, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Ottavio Secchi
Janssen-Cilag SpA
Via Michelangelo Buonarroti 23
20093 Cologno Monzese (MI) - Italy
osecchi@its.jnj.com



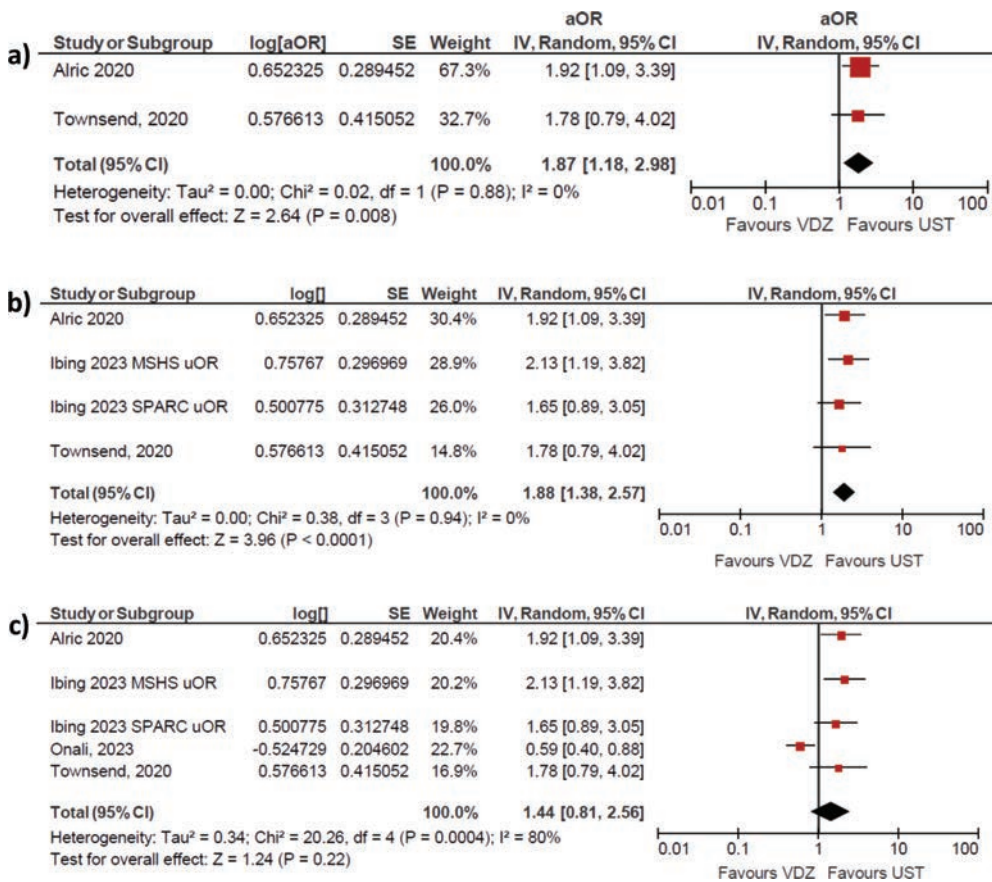


Fig. 1 - Remissione clinica a 52 settimane, come da Parrot et al. (a), con tutti gli studi selezionati, incluso Onali 2022 (b) con tutti gli studi selezionati, escluso Onali 2022 (c).

Onali et al. (2), somministrato a pazienti meno refrattari alla malattia e probabilmente più responsivi al farmaco stesso.

Alla luce di queste considerazioni, abbiamo sviluppato ulteriori studi al fine di riportare un'analisi più generale della situazione, che include anche i dati clinici comparativi presentati nei diversi scenari, di seguito illustrati (Fig. 1): il solo studio Onali (2), Parrot (6), il pool di Parrot (6) e Onali (2) (forest plot non riportato; Odds Ratio UST vs VDZ 1,22), tutti gli studi, tutti gli studi eccetto Onali (2).

2. La dose escalation non rispecchia la pratica clinica

- a. Nello scenario base, il CPR è stato calcolato esclusivamente sui dosaggi base riportati in RCP al primo anno (UST ha un'induzione più impattante sui costi di VDZ).
- b. La percentuale di dose escalation è stata impostata uguale a 0 nello scenario base, dal momento che i tassi emersi in Onali (2) non erano differenziali (22,4% per UST e 22,2% per VDZ); tuttavia la riduzione dell'intervallo di somministrazione da ogni 12 a ogni 8 settimane di UST è meno impattante dal punto di vista economico rispetto al dimezzamento dell'intervallo a carico di VDZ da 8 a 4 settimane. Per tale ragione il tasso di escalation di Onali 2022, anche se simile come percentuale, risulta essere differenziante tra i due farmaci dal punto di vista economico e pertanto andrebbe considerato come una variabile nello scenario base.

- c. La percentuale di dose escalation riportata da Onali (2) (22,4% per UST e 22,2% per VDZ) è stata utilizzata nell'articolo di Ravasio et al. come analisi di sensibilità. Questo scenario "alternativo", pur essendo più ragionevole, sembra ancora piuttosto distante dalla real-practice.
- d. Una revisione sistematica di studi RW che hanno riportato il tasso di dose escalation di vari farmaci biologici nel trattamento della CD ha identificato un tasso medio di dose escalation pari al 35% nelle popolazioni con almeno il 50% dei pazienti in seconda linea biologica (7-13), ovvero la popolazione considerata da Onali et al. (2).
- e. Negli studi interventistici, il tasso di dose escalation risulta ancora maggiore, raggiungendo il 58% per UST (elaborato dallo studio IM-UNITI) e il 59% per VDZ (elaborato da GEMINI II).
- f. Pertanto, riteniamo opportuno ripetere le analisi considerando anche la dose escalation emersa dagli studi RW (Tab. I), oltre allo scenario che Ravasio et al. hanno impostato.
- g. Per UST è stato selezionato lo studio condotto da Iborra et al.; questa è una scelta conservativa: lo studio di Liefferinckx et al. (8) riporta infatti un tasso di dose escalation inespugnabilmente basso.
- h. Per VDZ abbiamo presentiamo due scenari: uno basato su Amiot (10), unico studio con numerosità campionaria accettabile e percentuale paragonabile di



TABELLA I - Studi su vdz e su ust in contesto RW che riportano il tasso di dose escalation

Farmaco	Fonte	Bio-experienced/ bio-naive	N. pazienti	Tasso di escalation
UST	Liefferinckx 2019	99,3%/0,7%	152	6,6%
	Iborra 2020	96%/4%	407	28,0%
VDZ	Amiot 2017	100%/0%	173	59,5%
	Pugliese 2020	19%/81%	487	24,3%
	Iborra 2018	100%/0%	30	50,0%

pazienti con fallimento di anti-TNF, e l'altro su Pugliese (14) che, a fronte di una coorte più numerosa, ha una percentuale di bio-naive molto maggiore rispetto agli studi considerati per UST (la linea di trattamento è una variabile associata alla dose escalation (15-17), come confermato anche dall'analisi univariata presentata nella revisione citata sopra.

L'impatto delle possibili combinazioni degli input fin qui discussi sul confronto del costo per paziente in remissione con VDZ vs UST è riassunto nella Tabella II: consideriamo tre livelli di dose escalation (No dose escalation, Dose escalation da RW con simili tassi di pazienti anti-TNF failure e Dose escalation da RW con numerosità maggiore) e 5 diversi OR di remissione.

Le varie combinazioni di input clinici sono valutate rispetto ai costi di terapia calcolati sulla base dei prezzi ex-factory al netto delle riduzioni di legge (rdl) nello scenario base e a 4 livelli indipendenti di ipotesi di sconti negoziali confidenziali (0%, 10%, 20% e 30%) (Tab. II).

Infine, in ultima colonna, sono riportati gli esiti dei confronti quando il costo annuale considerato è quello stimato da una recente analisi real-world (18) condotta a livello italiano (18.175 € per VDZ e 17.270 € per UST, comprensivo di costi farmaceutici, ospedalieri e specialistici). La Figura 2 presenta il risultato di questa sottoanalisi (base clinica: tutti gli studi, come il caso base).

Nella Tabella II, il colore blu indica un minor CPR per UST rispetto a VDZ; il colore grigio che indica le zone di confronto

TABELLA II - Confronti CPR in remissione di VDZ vs UST in tutti gli scenari considerati (5 fonti di outcome clinico, 4 livelli di scontistica e 3 tassi di dose escalation). Il colore blu significa che il confronto è a favore di UST; il colore grigio indica il contrario. La cella con trama a righe orizzontali individua il caso preso a riferimento da Ravasio et al (1); la cella con trama a righe verticali rappresenta invece il caso base da noi proposto

Confronti VDZ vs UST		No dose escalation				Dose escalation RW a parità di bio-naive				Dose escalation RW numeriche max				RW Degli Esposti 2023
		UST EF rdl	UST Sconto10	UST Sconto20	UST Sconto30	UST EF rdl	UST Sconto10	UST Sconto20	UST Sconto30	UST EF rdl	UST Sconto10	UST Sconto20	UST Sconto30	
Parrot 2021	VDZ EF rdl													
	VDZ Sconto*10													
	VDZ Sconto20													
	VDZ Sconto30													
Parrot 2021 + Onali 2022	VDZ EF rdl													
	VDZ Sconto10													
	VDZ Sconto20													
	VDZ Sconto30													
Parrot 2021 + Onali 2022 + Ibing 2023	VDZ EF rdl													
	VDZ Sconto10													
	VDZ Sconto20													
	VDZ Sconto30													
Parrot 2021 + Ibing 2023	VDZ EF rdl													
	VDZ Sconto10													
	VDZ Sconto20													
	VDZ Sconto30													
Onali 2022 solo	VDZ EF rdl													
	VDZ Sconto10													
	VDZ Sconto20													
	VDZ Sconto30													

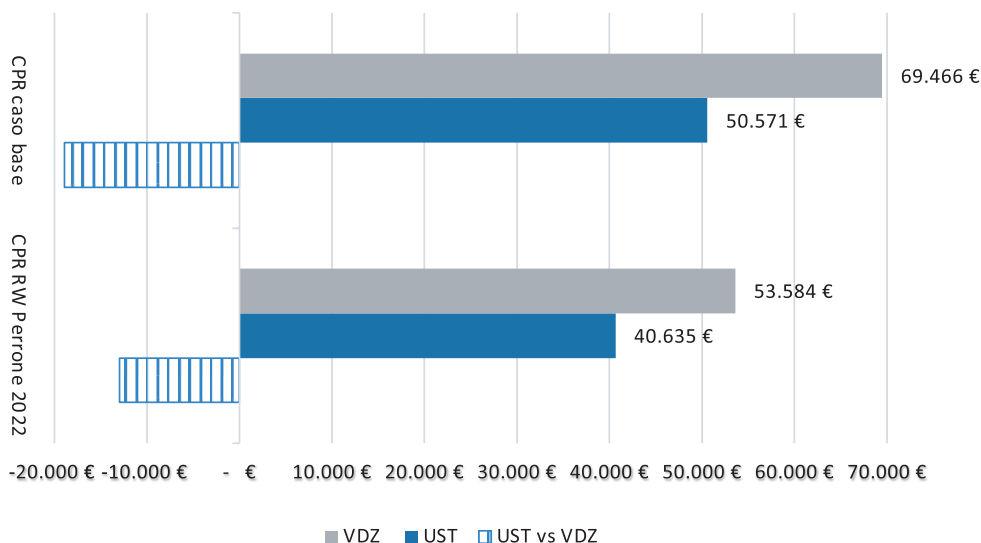


Fig. 2 - CPR nel caso base e nello scenario con i costi RW (Degli Esposti et al. 2023).

è favorevole a VDZ. La cella con trama a righe orizzontali individua il caso preso come riferimento da Ravasio et al. (differenza a favore di VDZ di circa 17.500 € per paziente in remissione); la cella con trama a righe verticali rappresenta invece il caso base da noi proposto (CPR di 69.466 € e 50.571 €, per VDZ e UST, rispettivamente, differenza a favore di UST di quasi 19.000 euro), illustrato anche nella Figura 2.

Dato che il tasso di dose escalation appare come il parametro gravato da maggiore incertezza, riportiamo le stesse stime con un tasso pari a quello dello scenario RW con numerosità massima, trascurando il bias a carico di VDZ sull'elevata percentuale di bio-naive: anche in questo caso la differenza continua a essere a favore di UST, con un CPR inferiore di 6.200 € vs VDZ.

In conclusione, riteniamo che lo scenario di confronto presentato da Ravasio et al. (1) sia relativo a una situazione molto particolare. Anche se possibile nell'ambito della variabilità di pazienti e situazioni riscontrabili nella pratica clinica, tuttavia, lo studio pubblicato secondo la nostra opinione non può essere considerato generalizzabile alla realtà italiana nel complesso. Affinché le analisi di efficienza allocativa possano essere effettivamente utili a un decisore di spesa sanitaria, esse devono valutare scenari credibili e valutarne l'incertezza. In netto contrasto con le conclusioni di Ravasio et al., le simulazioni che presentiamo indicano con chiarezza che il quadro complessivo delle informazioni disponibili indirizza verso la scelta di UST per i pazienti con CD dopo fallimento di un anti-TNF- α , in quanto più costo efficace di VDZ nella maggior parte delle possibili realtà nazionali.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare to be employees of Janssen-Cilag SpA.

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

Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Bibliografia

- Ravasio R, Viti R, Roscini SA. Costo per responder di vedolizumab e ustekinumab nel trattamento della malattia di Crohn in pazienti che hanno fallito una precedente terapia con un antagonista del TNF- α in Italia. *AboutOpen* | 2023; 10: 13-21. [CrossRef](#)
- Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, et al; IG-IBD. An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1279-1287. [CrossRef PubMed](#)
- Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(10):948-957. [CrossRef PubMed](#)
- Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1341-1352. [CrossRef PubMed](#)
- Ibing S, Cho JH, Böttinger EP, Ungaro RC. Second-Line Biologic Therapy Following Tumor Necrosis Factor Antagonist Failure: A Real-World Propensity Score-Weighted Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Feb 12:S1542-3565(23)00105. [CrossRef PubMed](#)
- Parrot L, Dong C, Carbonnel F, Meyer A. Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 55(4):380-388. [CrossRef PubMed](#)
- Macaluso FS, Fries W, Privitera AC, et al; Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases [SN-IBD]. A Propensity Score-matched Comparison of Infliximab and Adalimumab in Tumour Necrosis Factor- α Inhibitor-naïve and Non-naïve Patients With Crohn's Disease: Real-Life Data From the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2): 209-217. [CrossRef PubMed](#)
- Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, et al; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development Group [BIRD group]. Long-term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease Who Failed Biologic Therapies:

- A National Cohort Study. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(11):1401-1409. [CrossRef PubMed](#)
9. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, et al; GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):1017-1030. [CrossRef PubMed](#)
 10. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al; OBSERV-IBD study group and the GETAID. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):310-321. [CrossRef PubMed](#)
 11. Iborra M, Beltrán B, Maroto N, et al. Vedolizumab, an option in patients with inflammatory bowel disease intolerant to thiopurines and refractory to biological agents. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 Nov;41(9):535-543. [CrossRef PubMed](#)
 12. Peeters H, Louis E, Baert F, et al. Efficacy of switching to infliximab in patients with Crohn's disease with loss of response to adalimumab. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(1):15-21. [PubMed](#)
 13. Plevris N, Jones GR, Jenkinson PW, et al. Implementation of CT-P13 via a Managed Switch Programme in Crohn's Disease: 12-Month Real-World Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2019;64(6):1660-1667. [CrossRef PubMed](#)
 14. Pugliese D, Privitera G, Armuzzi A; LIVE IG-IBD study group. Italian real-life study evaluating the long-term effectiveness of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease: the elderly cohort. Poster presentations: Clinical: Therapy and Observation 2020. European Crohn's and Colitis Organisation; 2020:477.
 15. Sah J, Teeple A, Muser E, Gutierrez C, Dassopoulos T. Treatment persistence and maintenance dose titration among ulcerative colitis patients on biologics: a pooled study of three United States claim databases. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1093-1101. [CrossRef PubMed](#)
 16. Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al; Collaborators. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1394-1402. [CrossRef PubMed](#)
 17. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, et al; BIRD (Belgian IBD Research and Development). Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(2):154-160. [CrossRef PubMed](#)
 18. Degli Esposti L, Daperno M, Dovizio M, et al. A retrospective analysis of treatment patterns, drug discontinuation and healthcare costs in Crohn's disease patients treated with biologics. *Dig Liver Dis*. 2023;S1590-8658(23)00568-6. [CrossRef PubMed](#)

Erratum in “Percorso diagnostico-terapeutico e modello organizzativo per l’erogazione della terapia genica nelle distrofie retiniche ereditarie in real-life”

In the article “*Percorso diagnostico-terapeutico e modello organizzativo per l’erogazione della terapia genica nelle distrofie retiniche ereditarie in real-life*” (1), published in Volume 10, Issue 1 of AboutOpen Ophthalmology, authors Francesco Saverio Mennini and Ugo Trama were inadvertently omitted from the authors list. The authors and their affiliations have now been corrected in the article. Below is the updated list of authors and corresponding affiliations:

Francesco Bandello¹, Maurizio Battaglia Parodi¹, Leonardo Colombo², Fabrizio Giansanti³, Francesco Saverio Mennini⁴, Marcello Pani⁵, Francesco Parmeggiani^{6,7}, Ugo Procoli⁸, Stanislao Rizzo^{5,9}, Annalisa Scopinaro¹⁰, Andrea Sodi¹¹, Annamaria Staiano¹², Giovanni Staurenghi¹³, Ugo Trama¹⁴, Francesca Simonelli¹⁵

¹Clinica Oculistica, Università Vita-Salute, IRCCS San Raffaele, Milano - Italy; ²Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano - Italy; ³Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze - Italy; ⁴Centre for Economics and International Studies – Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy; ⁵Policlinico Universitario Fondazione Agostino Gemelli IRCCS, Roma - Italy; ⁶Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Ferrara - Italy; ⁷Centro per la Retinite Pigmentosa della Regione Veneto (Rete ERN-EYE), Ospedale di Camposampiero, Azienda ULSS6 Euganea, Padova - Italy; ⁸Azienda Ospedaliera Policlinico consorziale di Bari, Bari - Italy; ⁹Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy; ¹⁰UNIAMO, Federazione Italiana Malattie Rare, Roma - Italy; ¹¹Clinica Oculistica, Università degli studi di Firenze, Firenze - Italy; ¹²Università degli Studi “Federico II”, Napoli - Italy; ¹³Ospedale Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli e Sacco, Milano - Italy; ¹⁴Politica del Farmaco e dei Dispositivi Regione Campania, Napoli - Italy; ¹⁵Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli - Italy

We apologize with the authors and with the readers. The final version of this article is available online and includes a reference to this correction.

Reference

1. Bandello F, Battaglia Parodi M, Colombo L, et al. Percorso diagnostico-terapeutico e modello organizzativo per l’erogazione della terapia genica nelle distrofie retiniche ereditarie in real-life. AboutOpen 2023;10(1):55-9. [CrossRef](#)

Unraveling the Enigma: how can ChatGPT perform so well with language understanding, reasoning, and knowledge processing without having real knowledge or logic?

Fabio Di Bello

CAST (Center for Advanced Studies and Technology), University “G. D’Annunzio” Chieti-Pescara, Chieti - Italy

ABSTRACT

Artificial Intelligence (AI) has made significant progress in various domains, but the quest for machines to truly understand natural language has been challenging. Traditional mainstream approaches to AI, while valuable, often struggled to achieve human-level language comprehension. However, the emergence of neural networks and the subsequent adoption of the downstream approach have revolutionized the field, as demonstrated by the powerful and successful language model, ChatGPT.

The deep learning algorithms utilized in large language models (LLMs) differ significantly from those employed in traditional neural networks.

This article endeavors to provide a valuable and insightful exploration of the functionality and performance of generative AI. It aims to accomplish this by offering a comprehensive, yet simplified, analysis of the underlying mathematical models used by systems such as ChatGPT. The primary objective is to explore the diverse performance capabilities of these systems across some important domains such as clinical practice. The article also sheds light on the existing gaps and limitations that impact the quality and reliability of generated answers. Furthermore, it delves into potential strategies aimed at improving the reliability and cognitive aspects of generative AI systems.

Keywords: AI (Artificial Intelligence), CDSS (Clinical Decision Support Systems), ChatGPT, LLM (Large Language Models), Neuro-symbolic Artificial Intelligence, Artificial Intelligence generated differential diagnosis

Introduction

Traditional Artificial Intelligence (AI) systems followed a top-down approach, where human programmers encoded the knowledge required to perform specific tasks. For example, when developing an AI system to generate a comprehensive list of possible diagnoses for a clinical problem, the initial step involved incorporating a complete representation of medical knowledge. This knowledge formed the

basis for generating outputs (diagnoses) based on inputs such as signs, symptoms, lab tests, and the patient’s medical history. The explicit causal relationships between different knowledge items were defined, and statistical analysis and logical inference were used to create rules governing the system’s operation during the process of generating a differential diagnosis.

Similar knowledge representation and rule-based approaches were employed for other tasks, such as natural language understanding. A knowledge representation of natural language was constructed, accompanied by a set of rules and logic necessary for language comprehension, encompassing aspects such as grammar and syntax.

After years of extensive field experience, it became evident that the approach of encoding knowledge and relying solely on argumentation to precisely determine the functions within the black box, transforming inputs into outputs, proved inadequate for achieving high-performance levels. In domains such as language or medicine, the complexity of reality surpasses the capabilities of a top-down mainstream approach. In medicine, we encounter intricate nonlinear systems where the principle of causality and the superposition of cause and effects are invalid.

Received: June 7, 2023

Accepted: June 7, 2023

Published online: June 20, 2023

Corresponding author:

Dr. Ing. Fabio Di Bello,
Associate Researcher, CAST (Center for Advanced Studies and Technology)
University “G. d’Annunzio” Chieti-Pescara
Via Luigi Polacchi 11,
Chieti Scalo, 66013 - Italy
Fabiodibello@hotmail.com



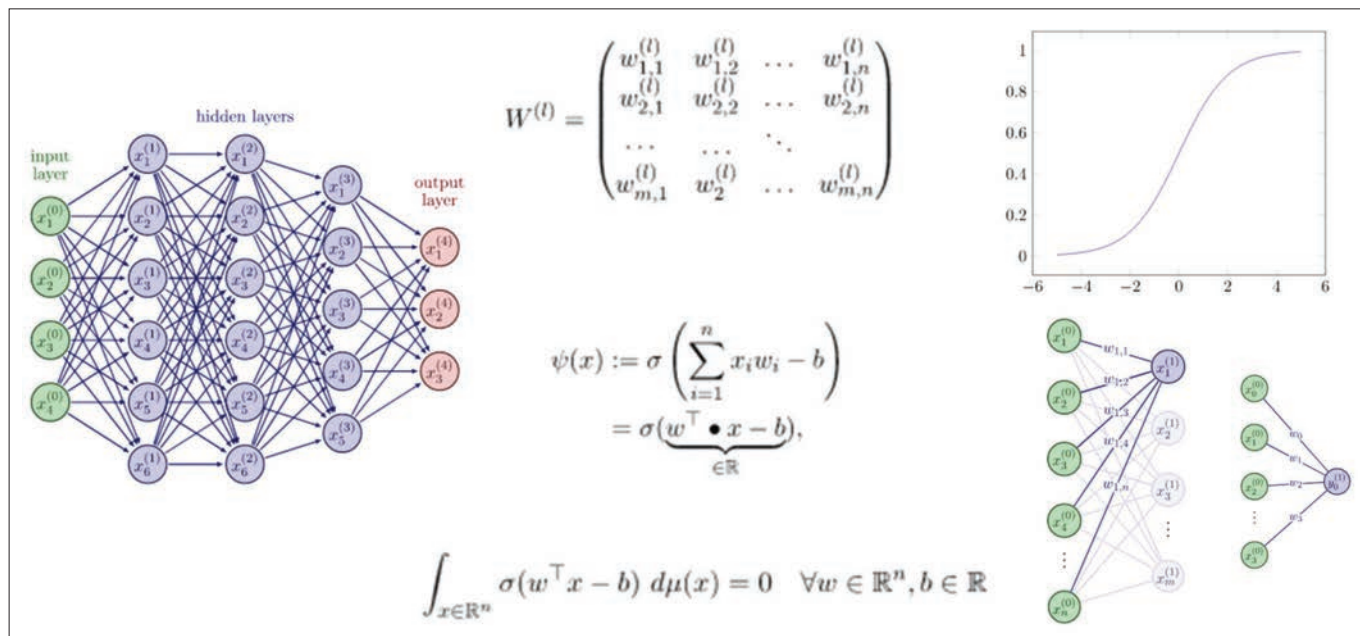


Fig. 1 - The Universal Approximation Theorem (2).

In recent years, a notable conceptual shift has occurred, transitioning from a mainstream approach to a downstream perspective. This shift entails relinquishing the necessity of encoding knowledge and explicitly deriving the mathematical function within the black box that transforms inputs into outputs. One pivotal milestone in this paradigm shift is the Universal Approximation Theorem, established by Kurt Hornik, Maxwell Stinchcombe, and Halbert White in 1989 (Fig. 1). Their influential paper (1) demonstrated how a feed-forward neural network with a single hidden layer and a non-constant activation function possesses the remarkable capability of approximating any continuous function. This theorem fundamentally signifies that neural networks possess limitless potential to acquire knowledge and learn a wide range of tasks.

Unlike earlier approaches that focused on designing explicit linguistic rules or intermediate representations, the downstream approach utilized large-scale neural networks trained on diverse datasets. By leveraging pretrained language models and fine-tuning them on specific tasks, this approach harnessed the power of transfer learning, enabling more efficient and effective natural language understanding and translation.

ChatGPT is an example of the downstream approach and has demonstrated the remarkable capabilities of neural networks in natural language processing. Trained on an extensive corpus of diverse text data, ChatGPT captures the intricacies of language and showcases a deep understanding of context, semantics, and grammar. Its impressive performance in generating coherent and contextually relevant responses has astonished users and experts alike, showcasing the potential

of neural networks in tackling complex language-related tasks.

The downstream approach offers several advantages that have contributed to its success in natural language understanding and translation (3):

1. Transfer Learning: Pretraining models on massive datasets allow them to learn language patterns comprehensively, facilitating efficient transfer of knowledge to specific tasks.
2. Contextual Understanding: Neural networks excel at capturing contextual dependencies, enabling more accurate comprehension and translation of natural language.
3. Continuous Learning: The flexibility of neural networks allows them to learn and adapt continuously, improving over time with exposure to new data.
4. Scalability: Neural networks can process large amounts of data in parallel, enabling faster and more comprehensive language processing.

Large language model structure and mathematical model

Can ChatGPT truly comprehend language? Does it possess genuine knowledge in the way we typically understand it? Is it genuinely capable of reasoning? To effectively address these inquiries, we must delve into the workings of ChatGPT.

The Transformer model differs from traditional neural networks because it uses attention to process text and is mainly composed of Encoder and Decoder layers. Attention allows



the model to focus on specific parts of the text as it processes it, enabling a better understanding of the context and generation of more appropriate responses. It has been successfully used in many Natural Language Processing (NLP) applications such as machine translation, text generation, and classification. It has been applied in systems like BERT, GPT-2, GPT-3, and ChatGPT (4).

Let's imagine we have the following phrase "the cat is on" and we want to complete it using a Transformer model. Here are the steps the model follows:

1. **Tokenization:** The first step is to divide the phrase into tokens, which are individual words. In this case, the phrase would be divided into ["the", "cat", "is", "on"].
2. **Embedding:** Each word is converted into a numerical vector, called an embedding. This allows the model to work with the words and represent them in a numerical space for data processing.
3. **Positional Encoding:** The model uses a technique called positional encoding to account for the word order in the phrase. This means the model understands that "the" is at the beginning of the phrase and "on" is at the end. To implement word positioning, Transformer models use a position vector for each word in a sentence. The position vector represents the relative position of the word within the sentence.
4. **Multi-head Attention:** The model utilizes multi-head attention to calculate attention between the words in the phrase. In this case, the model would calculate attention between the word "on" and the other words in the phrase, such as "the" and "cat", to better understand the context and meaning of the word "on". This process is repeated for the other words in the phrase. The attention vectors generated by each head are then concatenated and transformed to generate a global representation of the input.
5. **Feedforward Layer:** Finally, the model uses a feedforward neural network to generate a plausible and coherent response. In this case, the model could generate responses like "the cat is on the table" or "the cat is on the bed" based on the relationship between the words in the phrase and the overall context.

In summary, Transformers use a series of transformations and computations to understand the meaning of a sentence and generate a plausible and coherent response. In order to generate a long response from a short question, the Transformer model combines techniques such as Language Modeling, Multi-head Attention, Fine-tuning, and Autoregressive Generation. Language Modeling helps the model learn to generate plausible and coherent text, while Multi-head Attention helps in understanding the context and meaning of words and phrases in the question. Fine-tuning allows adapting the model to a specific dataset to generate more relevant responses. Finally, Autoregressive Generation enables the autonomous generation of sentences and paragraphs, one word at a time, using previously generated information (5).

Now, let's understand how the attention system works, which is at the core of the Transformer model.

We start with embedding, which, "the cat is on", could be represented as:

"the": [0.1, 0.2, -0.3, 0.4, ...] "cat": [0.5, -0.1, 0.2, -0.3, ...]
 "is": [-0.2, 0.3, 0.1, -0]

"on": [-0.2, 0.3, 0.1, -0.4, ...]

In this example, each word is represented by a numerical vector of length n , known as an embedding. These embeddings are pre-calculated before being used as input for the Transformer. They are computed using a large amount of text data and machine learning algorithms such as word2vec, GloVe, etc. The model uses these embeddings to understand the context and meaning of words and phrases in the question and generates a relevant response. A higher embedding dimension allows the model to have more flexibility in representing words in a numerical space but requires more memory and may be more challenging to train. In general, a higher embedding dimension allows the model to represent words and their contexts more accurately, improving the model's performance. However, a dimension that is too high can lead to overfitting (poor generalization), while a dimension that is too low can result in information loss (underfitting).

After calculating the word embeddings for the words in the phrase "the cat is on", the Transformer model combines the embedding vectors with the positional vectors to form the input passed to the multi-head attention architecture. This helps the model understand the context and meaning of words and phrases in the sentence. The multi-head attention technique works by creating multiple "heads" that independently calculate attention between the words in the phrase.

For the phrase "the cat is on", the model might use three multi-head attentions:

- The first attention head might calculate attention between the word "on" and the other words in the phrase, such as "the" and "cat", to better understand the context and meaning of the word "on".
- The second attention head might calculate attention between the word "cat" and the other words in the phrase to understand its context and meaning.
- The third attention head might calculate attention between the word "the" and the other words in the phrase.

After calculating attention between the words in the phrase, the multi-head attentions combine their outputs to generate a global representation of the phrase, taking into account the context and meaning of the words. This representation is then used to generate a plausible and coherent response to the question (Fig. 2).

How are weighted averages calculated? In the picture below you can see an example of how the weights are



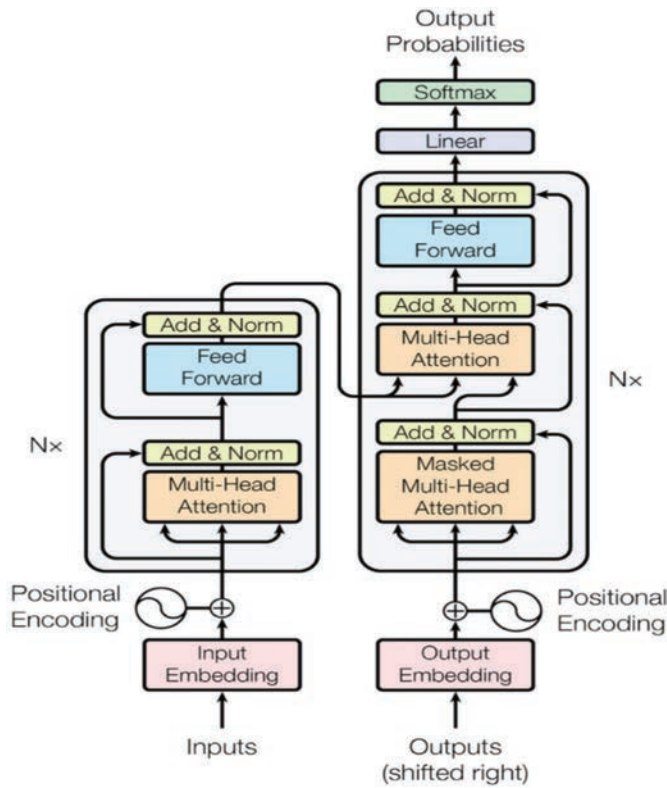


Fig. 2 - An illustration of the complete transformer architecture. In the left side you can see the Encoder model and on the right side you can see the Decoder model. The two main components in the Encoder model and Decoder model are the Multi-Head Self-Attention layer and the Feedforward Layers (4).

calculated. Let's review the process by which the output friend is generated from the input sequence:

Who does "friend" refer to?

Emma hates games but she is a great friend

Word vectors: $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9$

- Weights in self-attention:
 - Query: $q_9 = W_Q x_9$
 - Keys: $k_1 = W_K x_1, k_2 = W_K x_2, \dots, k_9 = W_K x_9$
 - Weights: $\begin{cases} z_1 = k_1^T q_9, z_2 = k_2^T q_9, \dots, z_9 = k_9^T q_9 \\ [w_1, w_2, \dots, w_9] = \text{softmax}(z_1, z_2, \dots, z_9) \end{cases}$
- New vector representing "friend":

$$y_9 = \sum_i w_i x_i = w_1 x_1 + w_2 x_2 + \dots + w_9 x_9$$
- To compute weights we compute new vectors
 - Query: $q_9 = W_Q x_9$
 - Keys: $k_1 = W_K x_1, k_2 = W_K x_2, \dots, k_9 = W_K x_9$
- Weights are obtained from products

$$z_1 = k_1^T q_9, z_2 = k_2^T q_9, \dots, z_9 = k_9^T q_9$$

$$[w_1, w_2, \dots, w_9] = \text{softmax}(z_1, z_2, \dots, z_9)$$

Large weights for "Emma" and "she"?

- Goal:** large z_1 and z_5 .
- Set $W_K = I$ and $W_Q: q_9$ in figure.
- This gives large dot products

$$z_1 = k_1^T q_9 = x_1^T q_9$$

$$z_5 = k_5^T q_9 = x_5^T q_9$$

We have observed how GPT translates words into numerical representations. However, it is important to note that the system lacks an inferential engine or symbolic AI for knowledge representation and cognition. Instead, it functions as an impressive statistical predictor, generating output vectors based on input vectors of words. Its strength lies in its ability to effectively analyze and predict relationships between word vectors without explicit symbolic reasoning or inference capabilities.

I have extensively evaluated ChatGPT (version 4) across a range of tasks including essay writing, document summarization, concept explanations, language enhancement, conversational experiences to foster empathy and deep connections, as well as cognitive problem-solving and reasoning. ChatGPT demonstrates remarkable performance in language comprehension and processing. It exhibits a capacity to mimic reasoning and cognition, although it is crucial to note that this is more akin to an illusion of reasoning rather than genuine cognitive abilities.

In most cases, the system generates highly satisfactory answers. However, it's important to acknowledge that there can be some errors in the responses. Nevertheless, it shows a solid performance in the realm of medical knowledge. I specifically conducted tests using complex clinical scenarios sourced from reputable journals like *JAMA*, and the system provided impressively accurate responses that demonstrated clinical reasoning and medical expertise.

Here below is the example of a clinical case, published on *JAMA Neurology Clinical Challenge* (6), of a 13-year-old boy with subacute-onset spastic gait on which we sought the assistance of ChatGPT to aid us in clinical diagnosis.

Q: I am a neurologist can you help with the diagnosis of this case? here the summary:

A 13-year-old boy with an unsteady gait was referred for evaluation. He had been well until 1 month prior, when he developed lower limb weakness after eating a vegetarian diet for 15 days. His medical and family histories were unremarkable. His walking had become unsteady, and he was less talkative. On examination, he scored 24 on a Mini-Mental State Examination, with impairments in temporal and spatial orientation, calculation, and short-term memory. Horizontal nystagmus was observed. His lower limb strength was 4 of 5 proximally and 5- of 5 distally, with increased muscle tone. Patellar reflexes were brisk. Ankle clonus and Babinski signs were present bilaterally. His gait was spastic (Video). Blood test results indicated normocytic anemia (hemoglobin level, 126 g/L; reference, >130 g/L [to convert to grams per deciliter, multiply by 0.1]), borderline folate elevation (2.15 ng/mL; reference, >2 μg/L [to convert nanomoles per liter, multiply by 2.266]), and an increased homocysteine level (8.85 mg/L; reference, <2.03 mg/L [to convert to micromoles per liter, multiply by 7.397]). Results of stool analysis; liver and kidney function tests; myocardial enzyme,



electrolyte, ammonia, trace element, and B12 levels; thyroid function, arterial blood gas, antinuclear antibodies, and intrinsic factor antibody tests; and an infection panel test were unremarkable. Magnetic resonance imaging showed mild cerebral atrophy and a hyperintense T2-weighted signal in the cervical spinal cord. Electromyography results were normal. Electroencephalography showed diffuse background slowing with scattered epileptiform discharges. Urine organic acid analysis indicated methylmalonic acidemia. A serum amino acid analysis was nondiagnostic. Cerebrospinal fluid was normal.

ChatGPT: Based on the information provided, the 13-year-old boy presents with several neurological symptoms including unsteady gait, lower limb weakness, decreased talkativeness, impaired cognitive function, horizontal nystagmus, increased muscle tone, brisk reflexes, bilateral Babinski signs, and spastic gait. The laboratory findings show normocytic anemia, borderline folate elevation, and increased homocysteine level. Imaging studies reveal mild cerebral atrophy and a hyperintense T2-weighted signal in the cervical spinal cord. Additionally, methylmalonic acidemia is detected in urine organic acid analysis.

Based on these findings, the most likely diagnosis for this case is subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD). SCD is primarily caused by vitamin B12 deficiency, which can result from a vegetarian diet lacking in B12 or impaired absorption of the vitamin. The neurological symptoms seen in this case, such as gait disturbances, weakness, cognitive impairment, and nystagmus, are consistent with SCD.

The elevated homocysteine level is indicative of impaired methionine metabolism, which is commonly seen in vitamin B12 deficiency. The neurological manifestations of SCD can be attributed to demyelination and axonal degeneration in the dorsal and lateral columns of the spinal cord, leading to the characteristic spastic gait and other neurological deficits.

Treatment for SCD involves correcting the underlying vitamin B12 deficiency. In this case, it would be important to supplement the patient with vitamin B12, either through intramuscular injections or high-dose oral supplementation. Folate levels should also be monitored and managed appropriately, as folate supplementation alone can mask the hematological manifestations of B12 deficiency without improving the neurological symptoms.

Close follow-up and monitoring of the patient's neurological status, along with serial vitamin B12 levels, should be conducted to assess response to treatment. Physical and occupational therapy may be beneficial for addressing the motor deficits and optimizing functional outcomes.

It is important to note that the diagnosis and management of this case should be conducted by a qualified healthcare professional based on a comprehensive

evaluation of the patient's medical history, physical examination, laboratory findings, and additional diagnostic tests that may be necessary.

Q: Tell me more

ChatGPT: Subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD) is a neurological condition primarily caused by vitamin B12 deficiency. Vitamin B12, also known as cobalamin, plays a crucial role in the synthesis of myelin, the protective covering of nerve fibers. Without adequate levels of vitamin B12, the myelin sheath becomes damaged, leading to neurological dysfunction.

The most common cause of vitamin B12 deficiency is a dietary insufficiency, particularly in individuals who follow a strict vegetarian or vegan diet, as plant-based foods do not naturally contain vitamin B12. Animal products, such as meat, fish, dairy, and eggs, are the primary sources of this essential vitamin. However, vitamin B12 deficiency can also result from other factors, including impaired absorption due to gastrointestinal disorders (e.g., pernicious anemia, celiac disease), certain medications (e.g., proton pump inhibitors, metformin), or surgical removal of parts of the gastrointestinal tract.

The clinical presentation of SCD is characterized by a gradual onset and progressive neurological symptoms. These symptoms typically include unsteady gait, weakness, sensory disturbances, cognitive impairment, mood changes, and in severe cases, optic neuropathy. The neurological deficits are commonly bilateral and symmetric, affecting both the upper and lower extremities.

The classic findings in SCD are related to spinal cord dysfunction. The spastic gait, which is seen in this case, results from the involvement of the corticospinal tracts in the lateral columns of the spinal cord. Other signs include hyperreflexia (brisk reflexes), extensor plantar responses (Babinski signs), increased muscle tone (spasticity), and sensory disturbances (such as vibration and proprioception deficits).

The laboratory findings in SCD often reveal megaloblastic anemia, characterized by normocytic red blood cells with hypersegmented neutrophils. Megaloblastic anemia occurs due to impaired DNA synthesis in red blood cell precursors. In addition, the elevation of homocysteine levels and the presence of methylmalonic acid in urine organic acid analysis are characteristic of vitamin B12 deficiency.

Neuroimaging studies may show cerebral atrophy, particularly affecting the posterior columns, and may also reveal hyperintense signals on T2-weighted images in the cervical spinal cord. These findings are consistent with the demyelination and degeneration observed in SCD.

Treatment for SCD involves addressing the underlying vitamin B12 deficiency. Vitamin B12

supplementation is necessary to restore adequate levels and prevent further neurological deterioration. In cases of severe deficiency or malabsorption, intramuscular injections of vitamin B12 are often preferred initially, followed by long-term oral supplementation. The dosage and duration of treatment depend on the severity of the deficiency and individual patient factors.

It is important to note that early diagnosis and prompt treatment are crucial for preventing irreversible neurological damage in SCD. Regular monitoring of vitamin B12 levels, along with clinical follow-up to assess improvement in symptoms, is essential. In some cases, despite adequate vitamin B12 supplementation, neurological deficits may persist or progress if there has been significant damage to the spinal cord.

Overall, the prognosis of SCD is generally favorable with early diagnosis and appropriate treatment. However, the extent of neurological recovery may vary depending on the duration and severity of the deficiency before treatment initiation. Multidisciplinary care involving neurologists, hematologists, and dietitians is often necessary to optimize outcomes and provide comprehensive management for individuals with SCD.

Q: Can you help with a differential diagnosis? He is a patient of mine

ChatGPT: Certainly! I can provide you with a list of potential differential diagnoses based on the clinical presentation and findings in your patient. It's important to keep in mind that a definitive diagnosis should be made by a qualified healthcare professional based on a thorough evaluation of the patient's history, physical examination, and additional diagnostic tests as deemed necessary. Here are some possible differential diagnoses for the case you presented:

1. Subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD) – As previously discussed, SCD is the most likely diagnosis given the symptoms, laboratory findings, and imaging results. Vitamin B12 deficiency is the underlying cause of this condition.
2. Multiple sclerosis (MS) – MS is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that can present with a wide range of neurological symptoms. It can cause gait disturbances, weakness, cognitive impairment, nystagmus, and spinal cord lesions seen on MRI. However, the presence of normocytic anemia and elevated homocysteine levels would be atypical for MS.
3. Vitamin B12 deficiency without subacute combined degeneration – Vitamin B12 deficiency can cause neurological symptoms even without the characteristic spinal cord involvement seen in SCD. It can lead to peripheral neuropathy, cognitive

impairment, and psychiatric symptoms. However, the combination of spinal cord abnormalities on imaging and the presence of methylmalonic acidemia in urine organic acid analysis make SCD a more likely diagnosis in this case.

4. Other nutritional deficiencies – Nutritional deficiencies other than vitamin B12 deficiency can also present with neurological symptoms. For example, deficiencies in vitamin B6, vitamin E, thiamine (vitamin B1), or copper can lead to neurological manifestations. However, the combination of specific clinical features, laboratory findings, and imaging results in this case make SCD a more probable diagnosis.
5. Hereditary spastic paraplegia – Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of genetic disorders characterized by progressive spasticity and weakness in the lower limbs. It can present with gait abnormalities similar to those observed in SCD. However, the acute onset of symptoms, laboratory abnormalities, and imaging findings in your patient are not typical of HSP.
6. Cervical myelopathy – Cervical myelopathy refers to compression or degenerative changes in the cervical spinal cord, leading to neurological dysfunction. It can cause gait disturbances, spasticity, and hyperreflexia. However, the systemic features such as normocytic anemia, elevated homocysteine levels, and cognitive impairment are not typically associated with isolated cervical myelopathy.

These are just a few potential differential diagnoses to consider based on the provided information. It is essential to consult with a neurologist or another appropriate healthcare professional who can perform a comprehensive evaluation of your patient and conduct further investigations to reach an accurate diagnosis.

Q: Any genetic condition?

ChatGPT: Yes, there are several genetic conditions that can present with symptoms similar to those observed in the case you presented. Here are a few genetic conditions that could be considered in the differential diagnosis:

1. Methylmalonic acidemia (MMA) – MMA is a group of genetic disorders characterized by impaired metabolism of methylmalonic acid. It can result from various enzyme deficiencies or defects in cobalamin (vitamin B12) metabolism. MMA can present with neurological symptoms, including spasticity, cognitive impairment, and gait disturbances. The presence of methylmalonic acidemia in urine organic acid analysis suggests this as a possibility in your patient.

2. *Homocystinuria* – *Homocystinuria is an inherited metabolic disorder characterized by impaired metabolism of homocysteine, resulting in elevated levels of homocysteine in the blood. It can lead to neurological manifestations, including cognitive impairment, psychiatric symptoms, and gait abnormalities. The increased homocysteine level observed in your patient could be indicative of homocystinuria.*
3. *Friedreich's ataxia* – *Friedreich's ataxia is an autosomal recessive genetic disorder characterized by progressive degeneration of the nervous system, primarily affecting the spinal cord and peripheral nerves. It typically presents with gait ataxia, lower limb weakness, and loss of deep tendon reflexes. However, the presence of spasticity and hyperreflexia, as well as the laboratory findings and imaging results, make Friedreich's ataxia less likely in this case.*
4. *Hereditary spastic paraplegia (HSP)* – *HSP is a genetically heterogeneous group of disorders characterized by progressive spasticity and weakness in the lower limbs. It can present with gait disturbances similar to those observed in your patient. HSP can be caused by mutations in various genes involved in the development and function of the corticospinal tracts. Genetic testing for HSP-related genes may be considered in the evaluation of your patient.*

These are just a few examples of genetic conditions that could be considered in the differential diagnosis. Genetic testing and consultation with a geneticist or neurologist specializing in genetic disorders would be appropriate steps to further evaluate the possibility of a genetic condition in your patient.

The correct diagnosis was methylmalonic acidemia (MMA). It should be noted that ChatGPT was able to provide it after a thorough interaction with the specialist. The case indicates that the tool is unable to assure a prima facie bullet-proof diagnosis but can be used as an experienced colleague to foster a productive conversation that eventually generates the correct answer.

From a practitioner standpoint, this is the more desirable scenario as it allows the doctor to explore and be fully aware of all the forks of the diagnostic process.

ChatGPT provides the option to generate multiple outputs based on the GPT model, which allows for the regeneration of the question several times. This feature is particularly useful when dealing with differential diagnosis problems, as it enables the exploration of almost the entire checklist of

possible diagnoses by simply regenerating the answer. By doing so, users can have a similar experience to that of apps like Isabel Healthcare, which automatically elaborate the differential diagnosis.

One of the greatest advantages of using chatGPT is the ability to interact with it in your native language while still receiving answers of the same quality and depth as in other languages. I conducted tests in Italian and compared them to those in English. The results were pretty much the same.

The usage experience of ChatGPT has demonstrated its superiority over traditional medical knowledge decision support systems found in the market. With ChatGPT, you can engage in a natural language dialogue that resembles human-like reasoning. It provides a powerful workflow for addressing your queries and offers comprehensive assistance in making well-informed decisions regarding patient care. It aids doctors in thoroughly investigating all potential direct and indirect connections among various concepts and knowledge items. This enables them to foster creative thinking and minimize the risks associated with anchoring bias or falling into typical biases that can result in misdiagnosis or delayed diagnosis. Furthermore, by integrating ChatGPT with Microsoft search engine (Bing AI) or Google (BARD), the experience is further enhanced. You gain access to synthesized and critically appraised conclusions sourced from reputable and high-quality systems like DynaMed or UpToDate. This integration ensures that you receive reliable and vetted information. Additionally, ChatGPT provides convenient links to access the specific knowledge items you require, augmenting the depth of your knowledge exploration (7).

Another intriguing application of language models like ChatGPT is the seamless transfer of clinical information into electronic medical records (EMRs). Additionally, they can effectively analyze unstructured or fragmented information present in patient records stored within EMRs, helping doctors achieve efficacy when managing patients.

The final and most captivating potential application of large language models (LLMs) lies in their integration through application programming interface (API) into any system with the ability to perform actions or make decisions. By serving as the human-machine interface, ChatGPT can empower autonomous agents to autonomously carry out actions and make informed decisions (8).

At present, while I genuinely appreciate the remarkable level of performance already achieved by ChatGPT, I admit feeling somewhat uneasy about fully entrusting it with crucial decisions that profoundly impact human lives. Although ChatGPT has successfully passed rigorous examinations like the United States Medical Licensing Exam and the Barrister Exam, would we genuinely rely on the system for final diagnoses and treatment decisions, instead of a human physician? Would we confidently depend on such a system to represent us in court, replacing a human barrister? The main concern lies in the system's lack of logic and common sense. Despite its astonishing intelligence in numerous situations, ChatGPT can be surprisingly inadequate in others.



Allow me to provide a couple of examples that illustrate this point using GPT-4.

Q1: Hallo GPT. I left 5 clothes to dry out in the sun. it took them 5 hours to dry completely. How long would it take to dry 30 clothes?

ChatGPT: Assuming the conditions remain constant and the drying time is directly proportional to the number of clothes, we can use a simple proportion to find the estimated drying time for 30 clothes.

Let's set up the proportion:

$$5 \text{ clothes} / 5 \text{ hours} = 30 \text{ clothes} / x \text{ hours}$$

To solve for x (the time it would take to dry 30 clothes), we can cross-multiply and solve for x:

$$5 * x = 5 * 30 \quad 5x = 150$$

Dividing both sides of the equation by 5:

$$x = 150 / 5 \quad x = 30$$

Therefore, it would take approximately 30 hours to dry 30 clothes, assuming the drying conditions and other factors remain constant.

Q2: Hallo ChatGPT. I have 12 liter jug and a 6 liter jug. I want to measure 6 liter. How do I do it?

ChatGPT: To measure exactly 6 liters using a 12-liter jug and a 6-liter jug, you can follow these steps:

1. *Fill the 12-liter jug completely with water.*
2. *Pour the water from the 12-liter jug into the 6-liter jug. This will leave you with 6 liters of water in the 12-liter jug.*
3. *Empty the 6-liter jug.*
4. *Pour the remaining 6 liters of water from the 12-liter jug back into the empty 6-liter jug.*

Now, you have successfully measured 6 liters of water using the given jugs.

Conclusions

It is evident that the system lacks genuine logic or common sense. Increasing the size and nature of the dataset and training may lead to improved answers, but scalability does not seem to be the core issue here. What appears to be at stake is the challenge of abstraction, generalization, and symbolic logic, which encompasses what we commonly refer to as common sense. As described earlier, ChatGPT adopts a computational approach to natural language, converting words

into numbers for processing within the GPT model. However, it lacks true experiential understanding of the world and the ability to derive a functional representation of reality. This prompts the question: Can logic emerge automatically with a larger volume of data and stimuli? How did logic originate in humans? Is logic an inherent property of living organisms, or can it autonomously arise within a vast neural network as an emerging phenomenon? The truth is, we still lack a comprehensive understanding of how logic developed in humans. Similarly, the mysteries surrounding consciousness, self-perception, and subjective experiences persist. Moreover, we remain uncertain about all the emergent phenomena that could arise within a large neural network constantly exposed to stimuli.

In my opinion, language serves as a powerful tool for conveying meaning. It utilizes metaphors that draw upon real-life experiences, which can only be truly understood by a conscious and sentient being. For instance, when I say, "the debate is firing up," I am not suggesting that an actual fire is igniting during the debate. ChatGPT analyzes the given phrase and generates text that is most likely to follow logically, creating the illusion of possessing knowledge. However, it is crucial to recognize that these words are devoid of true meaning for ChatGPT, as it lacks the understanding of conversations, fire, or lived conflicts.

Despite the lack of understanding of medicine, how could a system like ChatGPT be useful in clinical practice? I think, as shown by the clinical case, that these systems can help medical doctors even at this stage of development. They provide non-human, unbiased, and almost infinite levels of information that the human brain cannot achieve. In other words, they can act as idiot savants who know everything but understand nothing, thereby making the interaction with human experts extremely valuable and productive. If the process becomes truly bidirectional great advances in medicine are to be expected.

Moreover, in order to enhance performance and achieve greater accuracy, one potential solution lies in adopting a Hybrid approach, striking a balance between mainstream and downstream methods. This concept can be translated into Neuro-symbolic AI, which combines the strengths of neural networks and symbolic reasoning to achieve more robust and reliable results.

Neuro-symbolic AI is a new approach to the development of intelligent machines that combines the strengths of both symbolic and neural approaches. The symbolic approach is based on the use of formal logic and rules, while the neural approach is based on the use of artificial neural networks that mimic the functioning of the human brain. By combining these two approaches, Neuro-symbolic AI has the potential to revolutionize the field of AI and create machines that are more intelligent and capable of solving complex problems.

One of the key advantages of Neuro-symbolic AI is its ability to handle both symbolic and non-symbolic data. Symbolic data is data that can be represented using symbols, such as text or numbers, while non-symbolic data is data that cannot be represented using symbols, such as images or sound. Traditional symbolic AI systems are good at handling symbolic data but struggle with non-symbolic data, while neural networks are good at handling non-symbolic data but



struggle with symbolic data. Neuro-symbolic AI combines the strengths of both approaches, allowing it to handle both types of data effectively.

Another advantage of Neuro-symbolic AI is its ability to learn from both data and rules. Traditional machine learning approaches are based on the use of large amounts of data to train models, while symbolic approaches are based on the use of rules to represent knowledge. Neuro-symbolic AI combines these two approaches, allowing it to learn from both data and rules. This makes it more efficient at learning and better at generalizing about new situations.

Neuro-symbolic AI also has the potential to be more explainable than traditional AI approaches. One of the challenges of traditional machine learning approaches is that they can be difficult to interpret and understand (9).

This is because they are based on complex mathematical models that are difficult to explain in simple terms. Neuro-symbolic AI, on the other hand, is based on a combination of rules and neural networks, which makes it easier to understand and interpret. This is important in applications where it is important to understand how the AI system arrived at a particular decision or recommendation.

Neuro-symbolic AI could have the potential to revolutionize many fields, including healthcare, finance, and transportation. In healthcare, Neuro-symbolic AI could be used to develop more accurate and personalized diagnosis and treatment plans. In finance, it could be used to develop more effective trading strategies and risk management systems. In transportation, it could be used to develop more efficient and safe autonomous vehicles.

Neuro-symbolic AI might be a promising approach to the development of intelligent machines that combines the strengths of both symbolic and neural approaches. Its ability to handle both symbolic and non-symbolic data, learn from both data and rules, and be more explainable than traditional AI approaches should make it a powerful tool for solving complex problems in many fields. As research in this area continues to advance, we can expect to see many exciting applications of Neuro-symbolic AI in the years to come.

No matter where we stand on the current debate on AI and the future of medicine, the intrinsic advantage offered by AI-based platforms in terms of computing speed, number of computational elements, and storage capacity makes it impossible to discount the opportunities offered by this technological revolution and how it will affect the lives of people as well as the fundamental nature and development of the medical profession. These advancements are much needed when the intrinsic limits of *one-size-fits-all* approaches in therapy and diagnosis are becoming evident and a switch to precision medicine unavoidable.

Acknowledgments

I wish to thank Prof. Stefano Sensi, Chair, Department of Neuroscience, Imaging, and Clinical Science, University “G. d’Annunzio” Chieti-Pescara, Professor of Neurology, CAST (Center for Advanced Studies and Technology), for his valuable contribution to this article. I am thankful also to my friend Dr. Ing. Daniele Campo (Dipartimento di Ingegneria Elettronica – Politecnico di Milano) for his precious advice and deep insights in the AI domain.

Disclosures

Conflict of interest: The author declares 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.

Dr. Valeria Scotti, Section Editor for Science Metrics, given the relevance and impact of the topic covered by this article in the fast-changing scenario of artificial intelligence (AI), has decided to accept and publish it without a formal peer-review process.

References

1. Hornik K, Stinchcombe M, White H. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Networks*. 1989;2(5):359-366. [Online](#) (Accessed June 2023).
2. DEEP MIND Mathematics, Machine Learning & Computer Science: The Universal Approximation Theorem. [Online](#) (Accessed June 2023).
3. Devlin J, Chang M-W, Lee K, Toutanova K. BERT: Pre-training of Deep Bidirectional Transformers for Language Understanding. 2018; arXiv:1810.04805 [CrossRef](#) (Accessed June 2023).
4. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017). [Online](#)
5. Radford A, Narasimhan K, Saliman T, Sutskever I. Improving language understanding by generative pre-training. 2018. [Online](#) (Accessed June 2023).
6. Xie N, Yang J, Sun Q. A 13-year-old boy with subacute-onset spastic gait. *JAMA Neurol*. 2021;78(9):1151-1152. [CrossRef PubMed](#)
7. Wang D-Q, Feng L-Y, Ye J-G, Zou J-G, Zheng Y-F. Accelerating the integration of ChatGPT and other large-scale AI models into biomedical research and healthcare. *MedComm Future Med*. 2023;2(2):e43. [CrossRef](#)
8. Hitzler P, Eberhart A, Ebrahimi M, Sarker MK, Zhou L. Neuro-symbolic approaches in artificial intelligence. *Natl Sci Rev*. 2022;9(6):nwac035. [CrossRef PubMed](#)
9. Jacob A. Language Models as Agent Models. 2022. arXiv: 2212.01681v1. [CrossRef](#) (accessed June 2023).



L'infezione da CMV refrattaria nella fase post-trapianto: inquadramento epidemiologico nel contesto italiano, attuale gestione del paziente e unmet need

Marianna Morani¹, Fausto Baldanti^{2,3}, Fabio Ciceri⁴, Franco Citterio⁵, Mariano Ferrareso⁶, Corrado Girmenia⁷, Umberto Maggiore⁸, Massimo Martino⁹, Francesco Onida⁶, Luciano Potena¹⁰, Fabio Vistoli¹¹, Paolo Antonio Grossi¹²

¹PharmaLex Italy S.p.A.; ²Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, Pavia - Italy; ³Dipartimento di Microbiologia e Virologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Italy; ⁴Dipartimento di Ematologia e Trapianto di Midollo, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano - Italy; ⁵Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy; ⁶Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico-Università degli Studi di Milano, Milano - Italy; ⁷Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Dermatologia, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Pronto Soccorso e Accettazione Ematologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma - Italy; ⁸Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma, Parma - Italy; ⁹Centro Unico Regionale Trapianti Cellule Staminali e Terapie Cellulari, Grande Ospedale Metropolitano BMM, Reggio Calabria - Italy; ¹⁰Struttura Semplice Dipartimentale Insufficienza Cardiaca e Trapianti, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy; ¹¹Divisione di Chirurgia Generale e dei Trapianti, Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa - Italy; ¹²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Varese - Italy

Refractory CMV infection in post-transplant phase: epidemiological framing in the Italian context, current patient management and unmet needs

Background: Cytomegalovirus (CMV) infection usually occurs asymptotically but can represent an important cause of morbidity and mortality in patients with compromised immune system such as transplant patients. Infection may not respond to standard therapies leading to refractoriness (with or without resistance) which jeopardizes transplant successful outcome.

Objective: Since refractoriness represents a critical point, a project has been conducted to verify the epidemiology in the Italian context and to convey the current patients' unmet medical needs.

Methods: The project included: literature analysis, expert interviews and results' validation through expert opinion. Based on literature data, a questionnaire was built and submitted to 8 experts with proven experience in the management of post-transplant CMV infection. Topics included epidemiology, patient management, unmet needs and future perspective. Outcomes were validated by 3 additional national experts in solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation and infectious diseases.

Results: Epidemiological rates from literature applied to current transplantation numbers in Italy estimate approximately 109 adults and 8 children with refractory post-transplant CMV infection in 2021.

If valganciclovir/ganciclovir are ineffective, foscarnet is predominantly used. When foscarnet fails, patients have no therapeutic alternatives. Despite being a minority, this represents a high medical need. Therefore, the introduction of new therapeutic options with a better efficacy/safety profile would lead to a significant improvement in refractory CMV infection management.

Conclusion: Although refractory infections represent a minority, they are the most critical issue that can occur in post-transplant patients resulting in a high unmet need due to the lack of specific treatment options and the toxicity of current treatments used.

Keywords: Cytomegalovirus infection, Epidemiology, Hematopoietic stem cell transplantation, Patient management, Solid organ transplantation, Unmet needs

Received: January 18, 2023

Accepted: June 7, 2023

Published online: June 28, 2023

Corresponding author:

Marianna Morani
PharmaLex Italy S.p.A.
Largo Guido Donegani 2
20121 Milano - Italy
marianna.morani@pharmalex.com

Introduzione

Il Citomegalovirus (CMV) è un virus ubiquitario appartenente alla famiglia degli *Herpesviridae*, sottofamiglia delle *Betaherpesvirinae* (1). È uno dei virus più diffusi a livello globale, soprattutto nei paesi industrializzati: si stima che circa il 30-90% della popolazione sia sieropositivo (2). Tra i donatori di sangue e organi, si stima che la prevalenza si aggiri attorno all'86% (3).



Tale elevata diffusione è dovuta al fatto che solitamente l'infezione avviene in modo asintomatico e il virus rimane latente all'interno dell'organismo per tutta la vita con possibilità di trasmissione per mezzo dei fluidi corporei. Nonostante la maggior parte delle infezioni in organismi immunocompetenti sia autolimitata e spesso asintomatica o paucisintomatica, il CMV è un'importante causa di morbilità in soggetti che, per diversi motivi, si trovano con una funzione immunitaria compromessa, come nel caso dei pazienti sottoposti a trapianto (4).

L'uomo è l'unico serbatoio di infezione del CMV, la cui trasmissione avviene da persona a persona attraverso la saliva o altri fluidi corporei, il contatto sessuale, il trasferimento placentare, l'allattamento al seno, la trasfusione di sangue e il trapianto di organi solidi (SOT) o di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) (2,5).

L'infezione da CMV costituisce una significativa causa di morbilità e mortalità in seguito a trapianto di organo solido o di cellule staminali ematopoietiche: nei pazienti sottoposti a trapianto, infatti, essendo immunocompromessi, il rischio di sviluppare la malattia da CMV è maggiore (6) e, purtroppo, in alcuni pazienti la malattia procede fino alla refrattarietà ai farmaci antivirali tradizionali. I pazienti sottoposti a trapianto sono particolarmente vulnerabili alla riattivazione dell'infezione latente da CMV del paziente stesso o a un'infezione latente da CMV trasferita dal donatore al ricevente. Il meccanismo di riattivazione è in gran parte sconosciuto, ma i processi che si instaurano in sede di trapianto sono spesso correlati a un aumento dell'infiammazione che a sua volta può rappresentare un fattore scatenante della riattivazione del CMV (1).

Inoltre, dal punto di vista biologico, esiste una forte connessione tra il rigetto di trapianto e l'infezione da CMV: il CMV infetta le cellule endoteliali, dove è in grado di replicarsi e di persistere durante la latenza; l'infezione porta all'aumento delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali, promuovendo così processi pro-infiammatori che aumentano l'infiammazione endoteliale del trapianto, con conseguente aumento del reclutamento di cellule immunitarie e dell'espressione di antigeni anti-HLA sulla superficie delle cellule endoteliali, aumentando così il rischio di rigetto del trapianto (7).

Nonostante i progressi delle strategie terapeutiche, il CMV rimane una complicanza importante nel paziente che riceve il trapianto. L'infezione può anche non rispondere alle terapie antivirali attualmente disponibili in commercio indipendentemente dalla presenza di mutazioni genotipiche note per essere associate alla resistenza a queste terapie. In questi casi, si parla di refrattarietà e cioè, così come descritto dalle Linee Guida europee, del fenomeno che si verifica quando la viremia aumenta nonostante il trattamento. In particolare, si definisce infezione refrattaria da CMV l'aumento di $>1 \log_{10}$ nei livelli di DNA di CMV nel sangue o nel siero tra il picco di carica virale nella prima settimana e il picco di carica virale a ≥ 2 settimane, misurato nello stesso laboratorio con lo stesso test, nonostante almeno due settimane consecutive di trattamento a dosi appropriate; si parla invece di infezione da CMV probabilmente refrattaria quando la carica virale risulta persistente (allo stesso livello del picco di carica virale nella prima settimana e con un aumento di $< 1 \log_{10}$ nel DNA di

CMV, misurata nello stesso laboratorio e con lo stesso test, dopo almeno 2 settimane di trattamento adeguato (8). In aggiunta, si possono distinguere l'infezione refrattaria e l'infezione probabilmente refrattaria da CMV con malattia d'organo terminale caratterizzata dal peggioramento o dal non miglioramento di segni e sintomi o dalla progressione del danno d'organo dopo almeno due settimane di trattamento antivirale a dosi adeguate (8).

La resistenza invece è definita dall'alterazione genetica del virus, verificata a livello molecolare, che riduce la suscettibilità a uno o più farmaci antivirali (8).

La letteratura medica a oggi disponibile suggerisce per la gestione dell'infezione da CMV post-trapianto le due seguenti strategie: (i) la profilassi, che consiste nella somministrazione di antivirali per un lungo periodo a tutti i pazienti che hanno subito un trapianto, indipendentemente dal rischio di sviluppare un'infezione da CMV (9); (ii) la terapia *preemptive*, che consiste nel monitorare i livelli di viremia nel paziente sottoposto a trapianto ad alto rischio e nel somministrare antivirali solamente quando si registra la presenza del virus oltre una soglia predeterminata nel tentativo di prevenire la progressione dell'infezione asintomatica nella malattia da CMV (9,10).

Accanto agli interventi farmacologici, si sta sempre più diffondendo l'uso di approcci innovativi per la prevenzione e il trattamento dell'infezione da CMV post-trapianto. Tra questi si trova il monitoraggio immunitario che, attraverso l'utilizzo di specifici test (detti T-SPOT.CMV), misura la risposta delle cellule T agli antigeni del CMV consentendo di valutare il rischio di sviluppare la malattia (11). In tema di prevenzione, sono stati condotti diversi studi per lo sviluppo di vaccini anti-CMV, ma purtroppo i risultati ottenuti finora si sono dimostrati contrastanti (11). Un approccio che invece potrebbe sostituirsi alla terapia antivirale è il trasferimento adottivo di cellule T che, ricostituendo la risposta delle cellule T specifiche per il CMV, potrebbe controllare la viremia (11). Nonostante questo metodo si sia dimostrato efficace nella riduzione della carica virale nei pazienti sottoposti a HSCT, l'uso di cellule T di terze parti rimane sperimentale e saranno necessari ulteriori studi per verificarne efficacia e sicurezza; inoltre, sarà necessario superare alcune difficoltà caratteristiche di questo approccio (p. es., la limitata disponibilità di donatori e il tempo di produzione prolungato) prima di raggiungerne la sostenibilità nell'uso diffuso (9,11).

Obiettivo

Dal momento che la refrattarietà (con o senza resistenza) è un punto critico nella gestione dell'infezione da CMV nel paziente sottoposto a trapianto, si è ritenuto di realizzare un percorso progettuale che potesse verificare l'epidemiologia nel contesto italiano e che trasmettesse l'attuale *unmet medical need* dei pazienti e l'evoluzione nella gestione della patologia con l'introduzione di nuove entità terapeutiche come per esempio maribavir.

Data la natura ancora sperimentale e l'uso ancora limitato delle sopracitate tecniche alterative ai farmaci antivirali nel contesto italiano, tale articolo si concentrerà sulla gestione della patologia legata all'uso degli antivirali.



Metodi

Il progetto si è articolato in tre fasi: (i) analisi di letteratura, (ii) interviste a esperti e (iii) validazione e revisione dei risultati delle interviste tramite *expert opinion*. L'analisi della letteratura ha avuto lo scopo di costruire un pacchetto di conoscenze preliminari atte a inquadrare l'attuale gestione del paziente e l'individuazione di stime epidemiologiche relative all'infezione da CMV post-trapianto. Nella fattispecie, la ricerca della letteratura disponibile si è svolta utilizzando la banca dati PubMed (disponibile all'indirizzo [Online](#)) inserendo la seguente stringa di ricerca: "citomegalovirus OR cytomegalovirus OR cmv" AND "epidemiology OR prevalence OR incidence OR transplant OR transplantation OR hsct OR sot OR management OR treatment OR therapy".

L'analisi di letteratura ha permesso di calcolare l'epidemiologia dell'infezione refrattaria applicando i tassi riportati dalle fonti bibliografiche ai numeri dei trapianti attuali. Inoltre, ha permesso di inquadrare il decorso della patologia e di delineare l'attuale gestione del paziente.

Al fine di validarne i risultati e di verificarne l'effettiva pratica clinica nella gestione del paziente refrattario, i risultati della ricerca di letteratura sono stati sottoposti, sotto forma di domande chiuse, a un *panel* di 8 esperti (Tab. I) di

comprovata esperienza nella gestione dell'infezione da CMV in pazienti che hanno ricevuto un SOT o un HSCT. Nello specifico, la selezione dei *panelist* è avvenuta considerando come criterio di inclusione una forte *expertise* in almeno una delle seguenti aree di competenza: (i) trapianto di organo solido; (ii) trapianto di cellule staminali ematopoietiche; (iii) virologia, con focus sul CMV.

I *panelist* sono stati chiamati a rispondere a una serie di domande articolate nelle seguenti aree di interesse: (i) epidemiologia; (ii) *standard of care* e attuale gestione del paziente refrattario; (iii) bisogni insoddisfatti; (iv) prospettive future in relazione all'introduzione di nuove opzioni terapeutiche. Nello specifico, in riferimento alla prima area di interesse, è stato chiesto ai *panelist* di prendere visione della cascata epidemiologica riportata nella Figura 1 e di verificare che fosse in linea con la casistica interna del centro in cui operano. In riferimento alla seconda area di interesse è stato chiesto di confermare lo *standard of care* riportato dalle Linee Guida e di confermarne la reale applicazione nella pratica clinica. Per quanto riguarda la terza area di interesse, il *panel* è stato interrogato su quali fossero le maggiori problematiche riscontrate durante l'utilizzo dell'attuale *standard of care* e quali fossero i bisogni ancora non soddisfatti nella gestione della patologia di interesse. Infine, in riferimento alla quarta

TABELLA I - Lista degli esperti

Baldanti Fausto	Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia; Direttore UOC Microbiologia e Virologia, Policlinico San Matteo, Pavia; Membro del Consiglio Direttivo AMCLI; Membro del Working Group Infezioni da CMV dell'European Society for Organ Transplantation (ESOT)
Citterio Franco	Professore Associato, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore; Direttore UOC Trapianto di Rene, Policlinico Gemelli, Roma; past president e attuale membro SITO
Ferraresso Mariano	Professore Ordinario, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; Direttore UOC Trapianto di Rene, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico-Università degli studi di Milano; membro del Consiglio Direttivo SITO; membro ESOT
Girmania Corrado	Responsabile UOSD Pronto Soccorso e Accettazione Ematologica, AOU Policlinico Umberto I, Roma; Referente per il Gruppo di Lavoro GITMO sulle Infezioni
Maggiore Umberto	Professore di II Fascia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma
Martino Massimo	Direttore Centro Trapianti Cellule Staminali, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi-Melacrino-Morello, Reggio Calabria; vicepresidente GITMO
Onida Francesco	Dirigente Medico, UOC Ematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico-Università degli Studi di Milano, Milano; Direttore del programma Trapianti di Cellule Staminali Ematopoietiche GITMO
Potena Luciano	Direttore SSD Insufficienza Cardiaca e Trapianti, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Presidente ESOT



Fig. 1 - Cascata epidemiologica dei pazienti eleggibili al trattamento con maribavir basata sui dati di letteratura applicati ai numeri dei trapianti di organo solido e dei trapianti allogenici di cellule staminali ematopoietiche relativi all'anno 2021 (12-17).

e ultima area di interesse, è stato chiesto quali fossero le prospettive future nella gestione del paziente con infezione refrattaria da CMV in seguito all'arrivo di nuove opzioni terapeutiche come maribavir.

Ciascun *panelist* ha avuto lo stesso contributo (uguale peso) nel processo di valutazione delle domande.

Le risposte dei *panelist* hanno permesso di costruire un manoscritto che, con l'obiettivo di raggiungere un consenso, è stato condiviso e validato da 3 esperti (Tab. II) di rilevanza nazionale con specifiche competenze in infettivologia, trapianti d'organo solido e trapianti di cellule staminali ematopoietiche.

TABELLA II - Lista revisori del documento finale

Ciceri Fabio	Professore Ordinario di Ematologia; Direttore UOC Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo e Oncoematologia, Ospedale vita-salute San Raffaele, Milano; Presidente GITMO
Grossi Paolo Antonio	Professore Ordinario di Malattie Infettive, Direttore Clinica delle Malattie Infettive e Tropicali e Dipartimento Trapianti, Università degli Studi dell'Insubria ASST Sette Laghi, Varese; Responsabile second opinion infettivologica del Centro Nazionale Trapianti
Vistoli Fabio	Professore Associato di Chirurgia Generale, Divisione di Chirurgia Generale e dei Trapianti, Dipartimento di Ricerca Trasazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa; Vicepresidente del Comitato Coordinatore del Collegio SIN-SITO per i Trapianti di Pancreas e Rene

I principali risultati del progetto sono riportati nei paragrafi successivi.

Epidemiologia

Il report annuale del Centro Nazionale Trapianti (CNT) riporta che per il 2021 sono stati eseguiti 3.794 SOT. Il Libro GITMO 2022 invece riporta che per l'anno 2021 sono stati eseguiti 5.311 HSCT di cui 3.404 trapianti autologhi e 1.907 trapianti allogenici.

Nella cascata epidemiologica riportata nella Figura 1 sono stati considerati i SOT e gli HSCT allogenici, escludendo quindi gli HSCT autologhi per i quali l'infezione da CMV è rara e poco rilevante.

Per quanto riguarda i SOT, il tasso di incidenza globale dell'infezione/malattia da CMV è molto variabile e dipende sia dal tipo di organo trapiantato che dall'età e dallo stato sierologico di ricevente e donatore: si stima che l'infezione da CMV colpisca circa l'8-39% dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido (15). Applicando una media dei tassi sopracitati, si può stimare che nel 2021 i pazienti che, in seguito a SOT, hanno sviluppato un'infezione da CMV sono circa 892.

Per calcolare i pazienti affetti da infezione refrattaria da CMV in seguito a HSCT, si è considerato che l'82% dei pazienti riceventi un HSCT risulti sieropositivo agli anticorpi anti-CMV (14). Assumendo che la totalità di questi pazienti esegua un

regime di profilassi, come descritto dalle Linee Guida e confermato dai *panelist*, i pazienti che sviluppano infezione da CMV in seguito alla profilassi sono pari al 18,1% (16). Pertanto, si può stimare che per il 2021 i pazienti che, in seguito a HSCT allogenico, hanno sviluppato un'infezione da CMV sono 283.

Sulla totalità dei pazienti riceventi HSCT, la percentuale di infezioni da CMV ammonta quindi al 14,8%: tale percentuale risulta considerevolmente più bassa rispetto al tasso riportato per i SOT (23,5%). Questa differenza è imputabile all'utilizzo diffuso di letermovir, un antivirale indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da CMV in pazienti riceventi un HSCT allogenico, introdotto sul mercato italiano nel 2018. Letermovir, a differenza dei classici antivirali (valganciclovir, ganciclovir, foscarnet e cidofovir) inibitori della DNA polimerasi, possiede un meccanismo d'azione inedito, interviene sul complesso terminasi virale, e un miglior profilo tossicologico. Pertanto, il suo utilizzo ha ridotto le infezioni da CMV post-profilassi e, di conseguenza, ha ridotto anche la popolazione refrattaria.

Assumendo che il 100% dei pazienti con infezione da CMV (1.175) riceva un trattamento, il 10,7% dei pazienti sottoposti a SOT e il 6,9% dei pazienti sottoposti a HSCT sviluppano refrattarietà (15). A questi pazienti si vanno ad aggiungere ulteriori 2 pazienti calcolati secondo il tasso di crescita annuo dal 2011 al 2021 riportato dal Sistema Informativo Trapianti. Pertanto, i pazienti che in seguito a trapianto vanno incontro a un'infezione refrattaria da CMV ammontano a 117 di cui 8 bambini e 109 adulti.

Standard of care e gestione del paziente

La Figura 2 riporta l'algoritmo terapeutico per la gestione del paziente refrattario. Nello specifico, quando il paziente non risponde al trattamento di prima linea (valganciclovir/ganciclovir alla dose standard), il primo tentativo è quello

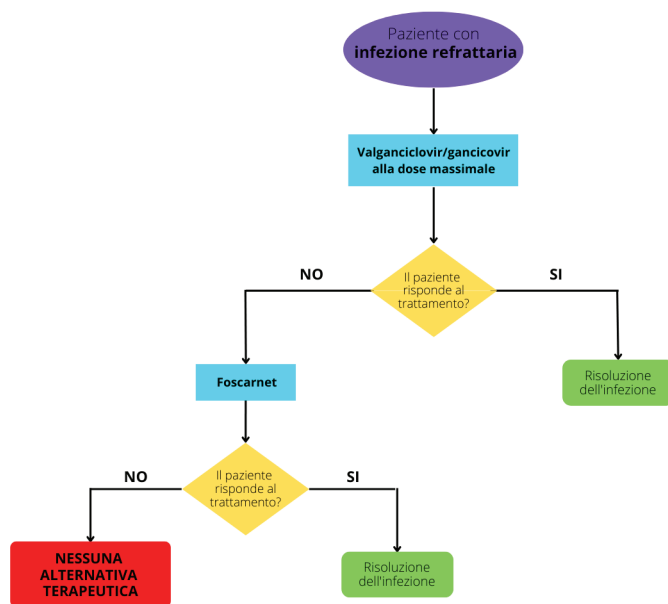


Fig. 2 - Sintesi dell'algoritmo terapeutico dell'infezione da CMV refrattaria.

di aumentare la dose di valganciclovir o ganciclovir fino alla dose massima consentita (da 5 mg/kg a 10 mg/kg). Se, nonostante l'utilizzo di questa strategia, la replicazione virale non rallenta, si deve ricorrere ad altre soluzioni. Foscarnet si dimostra essere il trattamento d'elezione al fallimento di valganciclovir ma, nonostante ciò, il suo utilizzo è molto limitato in quanto estremamente nefrotossico e, pertanto, deve essere utilizzato con molta attenzione e per periodi brevissimi. Inoltre, si sottolinea che l'utilizzo di foscarnet nel post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche è autorizzato secondo la Legge 648/96 mentre, nel trapianto di organi solidi, non esiste alcuna autorizzazione che ne consenta l'utilizzo e pertanto è impiegato *off-label*.

Un'altra strategia utilizzata e affiancata alla somministrazione di valganciclovir/ganciclovir alle dosi massime o di foscarnet è la riduzione delle dosi della terapia immunosoppressiva nella speranza di non indurre il rigetto e di stimolare le difese naturali del paziente.

Arrivati a questo stadio, se le strategie precedentemente descritte non sono sufficienti a rallentare e ad arrestare la replicazione virale, il paziente con infezione refrattaria non ha alcuna alternativa terapeutica.

Bisogni insoddisfatti

Nonostante l'attuale *standard of care*, l'infezione e la malattia da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto sono associate a un aumento della morbilità e a diverse conseguenze, tra cui infezioni opportunistiche, rigetto e fallimento del trapianto, nonché a un aumento della mortalità (18). Pertanto, la gestione dell'infezione da CMV post-trapianto rappresenta un'area di grande interesse per il Servizio Sanitario Nazionale nonché per la *Quality of Life* (QoL) dei pazienti sottoposti a trapianto.

Una delle principali criticità che si riscontra nella gestione del paziente è rappresentata dagli effetti avversi gravi che si registrano con l'utilizzo dei classici antivirali: mielosoppressione caratterizzata da leucopenia, neutropenia e trombocitopenia e tossicità renale che porta a uno squilibrio elettrolitico, talvolta letale.

Si riscontra che spesso la gestione di questi effetti collaterali risulta più complessa della gestione dell'infezione stessa. A volte è il paziente stesso che rifiuta di continuare il trattamento per il forte impatto degli effetti avversi. Inoltre, il paziente che sviluppa effetti collaterali aumenta notevolmente gli accessi all'ospedale e ciò rappresenta una criticità onerosa in termini di tempo, di risorse umane e organizzative e anche la QoL del paziente ne risulta fortemente impattata. Quindi, soprattutto nel caso di infezione refrattaria, le terapie disponibili, essendo caratterizzate da una limitata maneggevolezza e da un profilo di sicurezza sfavorevole che spesso costringe alla riduzione della dose con conseguenti minore efficacia e maggiore rischio di sviluppo di refrattarietà, possono peggiorare ulteriormente il quadro clinico aggiungendo gli effetti tossici all'avanzare dell'infezione.

In questo contesto, le infezioni refrattarie (con o senza resistenza), anche se rare, rappresentano la maggiore problematica: non solo le opzioni dell'attuale panorama terapeutico non sono specificatamente studiate per le infezioni

refrattarie, ma, inoltre, il loro utilizzo è limitato per via del forte impatto degli effetti collaterali correlati.

Per quanto descritto, l'assenza di opzioni terapeutiche sicure ed efficaci per il trattamento dell'infezione da CMV refrattaria ai classici antivirali (valganciclovir, ganciclovir e foscarnet) costituisce il maggior *unmet medical need*. Il paziente refrattario necessita di un intervento tempestivo con medicinali di comprovata efficacia e con un profilo di sicurezza più favorevole che consenta di seguire la terapia senza dover intervenire con aggiustamenti di dose costretti da tossicità rilevanti e che, di conseguenza, aiuti la ricostituzione immunitaria del paziente rendendolo nuovamente autonomo nel controllo dell'infezione.

Prospettive future

L'introduzione di letermovir ha già notevolmente cambiato lo scenario terapeutico nel trattamento dell'infezione post-HSCT. Pertanto, l'arrivo di nuove opzioni terapeutiche come maribavir, che, attraverso il suo meccanismo d'azione innovativo (esercita un'inibizione competitiva dell'adenosina trifosfato e si lega alla proteina chinasi UL97 ostacolando diverse funzioni vitali del virus), garantisce un migliore profilo di efficacia e di sicurezza, porterebbe a un notevole miglioramento nella gestione del paziente con infezione refrattaria indipendentemente dalla presenza di resistenza.

Inoltre, data la tendenza sempre maggiore verso la medicina di precisione, sarà necessario integrare l'impiego di farmaci antivirali con l'utilizzo di nuovi approcci come il monitoraggio attraverso i test per l'immunità cellulo-mediata, gli anticorpi monoclonali, i vaccini e il trasferimento di cellule T adottive.

Avere a disposizione un'alternativa terapeutica efficace e sicura alla quale poter ricorrere rapidamente costituirebbe una rivoluzione nel paradigma terapeutico del paziente refrattario che finora non ha a disposizione alcun trattamento mirato.

Conclusioni

I trapianti rappresentano un grande investimento per il Servizio Sanitario Nazionale. Per questo motivo è importante evitarne il fallimento e le infezioni che ne minacciano l'esito positivo. In particolare, l'infezione da CMV, soprattutto quella refrattaria (con o senza resistenza), può portare all'incremento del *burden* del paziente con un aumento del rischio di fallimento del trapianto e di morte.

Le infezioni refrattarie con o senza resistenza, nonostante rappresentino una minoranza, costituiscono la maggiore criticità che si possa verificare nel paziente nella fase post-trapianto. L'assenza di opzioni terapeutiche specificatamente studiate per le infezioni refrattarie e l'elevata tossicità dei medicinali attualmente impiegati fanno sì che i pazienti con infezione refrattaria presentino un elevato *unmet need*.

L'introduzione di nuove opzioni terapeutiche come maribavir, medicinale dotato di un meccanismo d'azione innovativo e caratterizzato da un migliore profilo di sicurezza rispetto alle attuali alternative, porterebbe quindi a un notevole miglioramento nella gestione del paziente con infezione refrattaria, sia dal punto di vista dell'efficacia che dal punto di vista della sicurezza.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflicts of interest.
Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Bibliografia

1. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19(12):759-773. [CrossRef PubMed](#)
2. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):76-98. Table of Contents. [CrossRef PubMed](#)
3. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. [CrossRef PubMed](#)
4. Cicchetti A, Giorgio L, Basile M, et al. Analisi del percorso ottimale nella gestione dei pazienti post allo-HSCT a rischio di ri-attivazione del citomegalovirus. Quaderni dell' *Ital J Public Health.* 2021;10:3-38.
5. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la salute pubblica. Citomegalovirus. [Online](#) (accessed January 2023).
6. Meesing A, Reasonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs.* 2018;78(11):1085-1103. [CrossRef PubMed](#)
7. Boutolleau D, Coutance G, Désiré E, et al. Association between cytomegalovirus infection and allograft rejection in a large contemporary cohort of heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13569. [CrossRef PubMed](#)
8. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al; Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019;68(8):1420-1426. [CrossRef PubMed](#)
9. Girmenia C, Lazzarotto T, Bonifazi F, et al. Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: A multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies. *Clin Transplant.* 2019;33(10):e13666. [CrossRef PubMed](#)
10. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2):CD005133. [CrossRef PubMed](#)
11. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: state of the Evidence. *J Infect Dis.* 2020;221(suppl 1):S23-S31. [CrossRef PubMed](#)
12. Centro Nazionale Trapianti. Report attività annuale rete nazionale trapianti. 2021. [Online](#) (Accessed January 2023)
13. Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare. Transplant Data. 2021 Data, [Online](#).
14. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):872-880. [CrossRef PubMed](#)
15. Grossi PA, Baldanti F, Andreoni M, Perno CF. CMV infection management in transplant patients in Italy. *J Clin Virol.* 2020;123:104211. [CrossRef PubMed](#)
16. Martino M, Pitino A, Gori M, et al. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Real-World Experience. *Front Oncol.* 2021;11:740079. [CrossRef PubMed](#)
17. Ministero della Salute. Sistema Informativo Trapianti. [Online](#) (Accessed January 2023).
18. Chitasombat MN, Watcharananan SP. Burden of cytomegalovirus reactivation post kidney transplant with antithymocyte globulin use in Thailand: A retrospective cohort study. *F1000 Res.* 2018;7:1568. [CrossRef PubMed](#)

Brentuximab vedotin + AVD nel cHL: impatto di costo su eventi avversi, tossicità, neoplasie secondarie, fine vita e linee successive di trattamento in Italia

Chiara Vassallo¹, Beatrice Canali¹, Francesca Fiorentino¹, Paolo Morelli², Silvia Ripoli³, Laura Fioravanti³

¹Real World Solutions, IQVIA Solutions Italy S.r.l., Milan - Italy

²Medical Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

³HTA & Policy Access Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

Brentuximab vedotin + AVD in cHL: cost impact on adverse events, toxicity, second malignancies, end-of-life and subsequent lines of therapy in Italy

Introduction: In classical Hodgkin lymphoma (cHL), the delayed effects of therapies, such as second malignancies and toxicity, and the high relapse rate are potentially associated with an expense for the National Health Service (NHS).

Objective: The objective of the study was to estimate the impact of introducing the combination of brentuximab vedotin (Adcetris[®]), doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (A+AVD) for the first line (1L) treatment of stage III/IV cHL on costs associated with adverse events (AEs), pulmonary toxicity, second malignancies, end-of-life and second and subsequent lines (2L+) treatments.

Method: The incidence of the events analysed was derived from clinical trials and Italian reports. Unit costs were estimated based on the national tariffs and the Italian literature. The results were modelled and extrapolated to the population in two scenarios, a current one without A+AVD and a future one in which A+AVD is introduced. The time horizon was six years and the perspective is that of the Italian NHS.

Results: The introduction of A+AVD in 1L is associated with a reduction in the costs of AEs, pulmonary toxicity, second malignancies and end-of-life following 1L and in the acquisition costs of 2L+ treatments of approximately € 10,400/patient corresponding to a total saving of € 18.46 M over six years for the NHS; this saving grows as the use of A+AVD increases.

Conclusion: The introduction of A+AVD for the 1L treatment of stage III/IV cHL is associated with a reduction in costs for the NHS for the management of AEs, pulmonary toxicity, second malignancies, end-of-life and 2L+ treatments.

Keywords: Brentuximab vedotin, Cost analysis, Economic analysis, Hodgkin lymphoma, Italy

Introduzione

Il linfoma di Hodgkin classico (cHL) è una neoplasia del sistema immunitario caratterizzata da una proliferazione dei linfociti B (1), con un'incidenza nel 2020 pari a 2.150 pazienti in Italia (2), di cui oltre il 30% diagnosticato con uno stadio avanzato (III/IV) (3).

Grazie all'efficacia delle cure attualmente disponibili, oltre l'85% dei pazienti è vivo a 5 anni dalla diagnosi (2), ma gli effetti ritardati delle terapie, quali l'insorgenza di carcinomi secondari e di tossicità cardiaca e polmonare (2,4) e l'alto tasso di recidiva soprattutto in stadio avanzato (1), fanno emergere la necessità di un miglioramento del trattamento del cHL.

Recentemente, la combinazione di brentuximab vedotin (Adcetris[®]), doxorubicina, vinblastina e dacarbazine (A+AVD) si è inserita nel contesto italiano per il trattamento del cHL avendo ottenuto la rimborsabilità (5) in 1L grazie all'efficacia dimostrata rispetto allo standard terapeutico (combinazione di doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazine, ABVD (6,4)) nella popolazione in stadio III/IV non precedentemente trattata (7-9). In particolare, i risultati dello studio clinico globale di fase III, multicentrico, randomizzato, *open-label*, ECHELON-1 hanno dimostrato che il trattamento con A+AVD è associato a un rischio di progressione e di morte significativamente inferiore rispetto ad ABVD, con una sopravvivenza

Received: May 25, 2023

Accepted: September 12, 2023

Published online: October 2, 2023

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Vassallo
Via Fabio Filzi 29
20124 Milano - Italy
chiara.vassallo@iqvia.com



libera da progressione (PFS) a 6 anni pari rispettivamente all'82,3% e al 74,5% e con una sopravvivenza globale (OS) a 6 anni pari rispettivamente al 93,3% e all'89,4% (9). Oltre a essere efficace, A+AVD è caratterizzato da un profilo di sicurezza in termini di eventi avversi (AE) complessivamente positivo, prevedibile e controllabile (8). Inoltre, i pazienti trattati con A+AVD rispetto a quelli in terapia con ABVD sono caratterizzati da una minore incidenza di tossicità polmonare (1,8% e 6,7% a seguito del trattamento) (7) e di neoplasie secondarie (3,5% e 4,9% a 6 anni dall'inizio del trattamento) (9).

Considerati i benefici clinici (7-9), l'introduzione di A+AVD è potenzialmente associata a un vantaggio economico per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) per quanto riguarda la gestione del paziente, in termini del trattamento a seguito di progressione, dell'insorgenza di AE, tossicità e neoplasie e del fine vita. Sulla base dei dati di ECHELON-1 con follow-up a 5 anni (8), si è stimato che l'introduzione di A+AVD in 1L per il cHL in stadio IV comporti un risparmio in termini di costo dei trattamenti di seconda linea e successive (2L+) nei primi tre anni di commercializzazione rispetto allo standard terapeutico (10), grazie a una minore necessità di ricorso a terapie aggiuntive a seguito del trattamento di 1L con A+AVD. Al meglio della nostra conoscenza, non sono invece attualmente disponibili studi che stimino l'impatto di costo di A+AVD in relazione ai principali *outcome* dello studio clinico ECHELON-1 (7-9), in termini di valorizzazione dell'efficacia (sopravvivenza dei pazienti) e della *safety* (gestione di AE, tossicità farmacodipendenti e neoplasie secondarie).

L'obiettivo dello studio è quindi quello di stimare l'impatto di costo sui principali *outcome* (costi associati agli AE, alla tossicità polmonare, alle neoplasie secondarie e al fine vita) nei pazienti affetti da cHL in stadio III/IV non precedentemente trattati (pazienti oggetto di studio nel *clinical trial* di A+AVD) (7-9) dal punto di vista del SSN italiano in un orizzonte temporale di 6 anni; pertanto non è stato stimato il costo di trattamento delle 1L. L'analisi vuole inoltre stimare l'impatto di A+AVD sui costi dei trattamenti di 2L+ (10) sulla base dei dati a 6 anni derivanti dallo studio clinico ECHELON-1 (9) e considerando le stime di popolazione attuali.

Metodi

Per stimare l'impatto dell'introduzione di A+AVD sui costi di AE, tossicità polmonare, neoplasie secondarie e fine vita e sui costi delle terapie di 2L+ nei pazienti affetti da cHL in stadio III/IV trattati in 1L, è stato sviluppato un modello in *Microsoft Excel* in tre fasi. Innanzitutto, è stata stimata l'incidenza degli eventi di interesse per l'analisi sulla base dello studio clinico ECHELON-1 (7-9), in termini di probabilità di sviluppare un AE, tossicità polmonare e neoplasie secondarie, di iniziare un trattamento di 2L+ e di morire; in secondo luogo, sono stati stimati i costi unitari per la gestione degli eventi oggetto di studio; infine, i risultati sono stati espansi alla popolazione di interesse, vale a dire pazienti affetti da cHL in stadio III/IV trattati in 1L.

Il modello prevede il confronto tra due scenari: uno scenario attuale, nel quale tutti i pazienti sono trattati in 1L con lo standard terapeutico (ABVD), e uno scenario futuro in cui viene introdotto il regime con A+AVD.

L'impatto dell'introduzione di A+AVD in 1L per il trattamento dei pazienti affetti da cHL in stadio III/IV è stato stimato su un orizzonte temporale di 6 anni, come da follow-up più recente dello studio clinico ECHELON-1 (9) e i costi sono espressi in Euro (€) 2022. La prospettiva considerata è quella del SSN italiano.

Incidenza degli eventi analizzati

AE e tossicità polmonare

L'incidenza degli AE e della tossicità polmonare è stata stimata a partire dallo studio clinico ECHELON-1 (7) per A+AVD e ABVD in 1L e si è assunto che i pazienti possano sviluppare tali eventi *una tantum* in seguito alla somministrazione del farmaco. Per quanto riguarda gli AE, sono stati inclusi nell'analisi gli AE non rari (AE di grado 1-2 con frequenza $\geq 10\%$ (11) e di grado 3+ con frequenza $\geq 5\%$ (12)); inoltre, l'incidenza della neutropenia di grado 3+ e della neutropenia febbrile di grado 3+ per il braccio A+AVD è relativa ai soli pazienti che hanno ricevuto il fattore di crescita G-CSF come profilassi primaria, in linea con le raccomandazioni cliniche (11). I dettagli dell'incidenza di AE e tossicità polmonare sono riportati nella Tabella Supplementare 1.

Neoplasie secondarie

Nel modello, ogni anno i pazienti hanno una probabilità di sviluppare una neoplasia secondaria stimata a partire dal tasso cumulativo di incidenza a 6 anni presentato in ECHELON-1: in particolare, la probabilità annua di sviluppare una neoplasia secondaria è stata modellizzata tramite una curva parametrica con distribuzione esponenziale tale per cui il 96,5% e il 95,1% dei pazienti nel braccio A+AVD e ABVD rispettivamente risultino liberi da una neoplasia secondaria in 6 anni, come da studio clinico (9). Il tasso di incidenza annuo risultante è pari a circa lo 0,6% con A+AVD e lo 0,8% con ABVD.

La distribuzione per tipologia di neoplasia secondaria nei due bracci è stata derivata dallo studio clinico (9) (Tabella Supplementare 2) e moltiplicata in ognuno dei 6 anni per la probabilità specifica di quell'anno per un paziente di sviluppare una neoplasia.

I pazienti che sviluppano una neoplasia secondaria hanno una probabilità annua di morire basata su curve di mortalità specifiche per ogni neoplasia, costruite a partire dai tassi di sopravvivenza a 5 anni tratti dal rapporto AIRTUM (2), considerando distribuzioni esponenziali. Si è verificato che nel modello la mortalità per neoplasia fosse inferiore alla mortalità complessiva osservata nello studio clinico (9). È stato assunto che lo sviluppo delle neoplasie secondarie avvenga all'inizio dell'anno e che la morte si verifichi alla fine dell'anno.

Fine vita

Per stimare i costi relativi al fine vita, la probabilità per i pazienti di morire è stata derivata dalle curve di sopravvivenza globale dello studio clinico ECHELON-1 (9) digitalizzate tramite il software *Graph Digitizer*. In particolare, la mortalità è pari al 3,0%, all'1,1%, allo 0,9%, allo 0,5%, allo 0,4% e allo 0,3% dall'anno 1 all'anno 6 con A+AVD e pari al 4,2%, all'1,9%, all'1,9%, allo 0,5%, all'1,4% e allo 0,6% dall'anno 1 all'anno 6 con ABVD.

Trattamenti di 2L+

La stima dei costi dei trattamenti di 2L+ è stata effettuata aggiornando l'analisi di Fiorentino et al. del 2023 (10) modificando i dati dello studio clinico ECHELON-1 con follow-up a 5 anni (8) con i dati del follow-up a 6 anni (9) relativi alla quota di utilizzo, al numero e alla tipologia dei trattamenti di 2L+. In particolare, in Ansell et al. nel 2022 (9) viene riportata una quota di utilizzo dei trattamenti di 2L+ nel braccio A+AVD pari al 20,4% e nel braccio ABVD pari al 23,8% (versus il 20,1% e il 23,7% nei due bracci in Straus et al. 2021 (8)), un numero di trattamenti di 2L+ pari a 1,47 e 1,71 in A+AVD e ABVD (versus 1,46 e 1,71 in Straus et al. 2021 (8)) e l'introduzione di un nuovo regime immunoterapico (combinazione di nivolumab e chemioterapia). Le quote di utilizzo dei singoli trattamenti sono riportate nella Tabella Supplementare 3. Sono state utilizzate le informazioni tratte da studi clinici (13) e Linee Guida (6) per l'aggiornamento della posologia e della durata di trattamento delle nuove terapie considerate.

Costi unitari

I costi unitari per la gestione degli AE e della tossicità polmonare sono stati stimati come media tra i valori derivati dalle tariffe ambulatoriali e ospedaliere per acuti ritenuti più appropriati e validati dove possibile mediante la letteratura italiana e i costi relativi agli AE in Italia stimati tramite un approccio di *micro-costing* pubblicati in letteratura, se disponibili (14-18) (Tabella Supplementare 1).

Per quanto riguarda le neoplasie secondarie, i costi annui sono stati ricavati dalla letteratura italiana (2,14,19-29) e inflazionati all'anno 2022 (30) (Tabella Supplementare 2). I costi unitari relativi alle neoplasie secondarie sono stati applicati ai pazienti che sviluppano una neoplasia in uno specifico anno nel modello e ai pazienti che hanno sviluppato una neoplasia secondaria negli anni precedenti e che non sono morti nel corso degli anni.

I costi associati al fine vita sono stati stimati tramite un approccio di *micro-costing*, considerando: la gestione e

il monitoraggio dei pazienti, a seconda che il fine vita dei pazienti sia gestito in ospedale, in hospice o a domicilio tramite il SSN, i farmaci somministrati ai pazienti che sono gestiti al domicilio (i costi dei farmaci sono considerati già inclusi nelle tariffe DRG e hospice) e il supporto psicologico per i pazienti che sono gestiti al domicilio (le spese associate al supporto psicologico sono considerate già comprese nelle tariffe DRG e hospice). La durata media della gestione del paziente e il consumo di risorse prima del decesso sono stati stimati a partire da report pubblici italiani (31-33) mentre i costi sono stati ricavati dai tariffari nazionali e regionali per la gestione dei pazienti in ospedale, in hospice e a domicilio (15,34-38), dai tariffari ambulatoriali per le sedute psicologiche (14) e dai dati di vendita IQVIA per i trattamenti farmacologici (39). Sulla base degli input considerati, il costo medio del fine vita è stato stimato pari a 1.561,9 €/paziente (Tabella Supplementare 4).

Infine, l'analisi delle linee successive di terapia si è basata sugli stessi costi di Fiorentino et al. del 2023 (10). In particolare, i costi relativi ai farmaci di 2L+ includono il costo di acquisto al netto degli sconti di legge e il costo di somministrazione in regime di ricovero nel caso di trattamenti chemioterapici; gli altri costi provengono dalla letteratura e sono stati inflazionati (30) dove necessario (Tabella Supplementare 3).

Popolazione

La popolazione oggetto di analisi corrisponde ai pazienti affetti da cHL in stadio III/IV trattati in 1L ed è stata stimata a partire dai report AIRTUM (2) e dalla letteratura (1,3,40) (Tab. 1). Si è assunto che la popolazione incidente in 1L rimanga costante nei 6 anni di analisi e che la quota di utilizzo di A+AVD sia crescente nel tempo dal primo al terzo anno di commercializzazione, per poi rimanere costante negli ultimi tre anni di analisi (41), sostituendosi in maniera proporzionale alla quota di pazienti trattati con ABVD. Per stimare il numero di pazienti trattati in 2L+, la proporzione di pazienti che avanzano a una linea successiva di trattamento è stata tratta dai dati di ECHELON-1 con follow-up a 6 anni (9,42).

TABELLA I - Popolazione eleggibile

	Scenario senza A+AVD in 1L (scenario attuale)					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6
Pazienti incidenti con cHL (1,2,40)	2.151	2.151	2.151	2.151	2.151	2.151
Pazienti in stadio III/IV (3)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)
Pazienti trattati in 1L (41)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)
Pazienti trattati in 1L con ABVD (41)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)
Pazienti trattati in 2L+ a seguito di ABVD (9)	157 (23,8%)	157 (23,8%)	157 (23,8%)	157 (23,8%)	157 (23,8%)	157 (23,8%)

(Continua)

TABELLA I - (Continua)

	Scenario con l'introduzione di A+AVD in 1L					
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5	Anno 6
Pazienti incidenti con cHL (1,2,40)	2.151	2.151	2.151	2.151	2.151	2.151
Pazienti in stadio III/IV (3)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)	658 (30,6%)
Pazienti trattati in 1L (41)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)	658 (100,0%)
Pazienti trattati in 1L con ABVD (41)	461 (70,0%)	395 (60,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)
Pazienti trattati in 1L con A+AVD (41)	197 (30,0%)	263 (40,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)	329 (50,0%)
Pazienti trattati in 2L+ a seguito di ABVD (9)	110 (23,8%)	94 (23,8%)	78 (23,8%)	78 (23,8%)	78 (23,8%)	78 (23,8%)
Pazienti trattati in 2L+ a seguito di A+AVD (9)	40 (20,4%)	54 (20,4%)	67 (20,4%)	67 (20,4%)	67 (20,4%)	67 (20,4%)

A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; 1L: prima linea; cHL: linfoma di Hodgkin classico; 2L+: seconda linea e successive.

Analisi di sensibilità

Per verificare l'impatto sui risultati e testarne la robustezza, sono state effettuate alcune analisi di sensibilità deterministiche in cui sono stati fatti variare di +/- 20% gli input considerati maggiormente incerti in quanto tratti dagli studi clinici e dalla letteratura e di conseguenza non necessariamente rispecchianti il contesto *real-world* italiano. In particolare, sono stati fatti variare: 1) input di incidenza, quali il numero di nuovi pazienti affetti da cHL, la quota di utilizzo dei trattamenti di 2L+ a seguito del trattamento di 1L con ABVD o A+AVD, il numero medio di linee di trattamento di 2L+; 2) input di costo, quali i costi degli AE e della tossicità polmonare e i costi delle neoplasie secondarie. Inoltre, sono state utilizzate delle possibili fonti alternative per stimare il tasso di incidenza della tossicità polmonare (43) e il costo del fine vita (18,44).

Risultati

Il costo medio per la gestione di AE, tossicità polmonare, neoplasie secondarie e fine vita e per le terapie di 2L+ di un paziente trattato in 1L per cHL in stadio III/IV con ABVD (scenario attuale) e A+AVD (scenario futuro) è stato stimato rispettivamente pari a 22.300 € e a 11.900 €: l'introduzione di A+AVD comporterebbe quindi un risparmio per il SSN italiano di 10.400 €/paziente, pari a una riduzione di quasi il 50% di costi/paziente rispetto alla spesa sostenuta a oggi.

La riduzione di spesa/paziente del SSN italiano è guidata per oltre il 90% dall'acquisto dei farmaci di 2L+ e per la restante parte (circa il 10%) dagli altri costi diretti sanitari. Il risparmio principale considerando gli altri costi diretti sanitari è trainato dalla diminuzione dei costi legati alla gestione delle neoplasie secondarie (60% sui risparmi medi per paziente dati dagli

altri costi diretti sanitari) e delle tossicità polmonari (20% sui risparmi medi per paziente dati dagli altri costi diretti sanitari).

Comparando la spesa/paziente sostenuta dal SSN italiano prima dell'introduzione di A+AVD per il trattamento di 1L del cHL in stadio III/IV e dopo, si stima che tutte le voci di costo incluse nell'analisi generino un risparmio: in particolare, comparando lo scenario senza A+AVD e lo scenario con A+AVD, la spesa per la gestione della tossicità polmonare risulta ridotta di circa l'80%, il costo per l'acquisto dei trattamenti di 2L+ e della gestione delle neoplasie secondarie risulta diminuito del 50% ed è stata stimata una riduzione del 40% della spesa del fine vita, mentre il costo di gestione degli AE è risultato ridotto del 4%.

Considerando la popolazione eleggibile, vale a dire i pazienti affetti da cHL in stadio III/IV, si stima una riduzione dei costi per il SSN italiano associati all'introduzione di A+AVD in 1L pari a 18,46 M € in 6 anni. I risparmi crescono all'aumentare dell'utilizzo di A+AVD, passando da 2,00 M € l'anno 1 a 3,50 M € l'anno 6 (Fig. 1).

Analisi di sensibilità

I risultati delle analisi di sensibilità sono riportati nella Figura 2. Modificando i parametri più incerti del modello, i risultati relativi all'impatto di costo dell'introduzione di A+AVD sulla gestione di AE, tossicità polmonare, neoplasie secondarie, fine vita e acquisto di terapie di 2L+ continuano a evidenziare un risparmio per il SSN italiano variando da -25,63 M € a -11,29 M €, rispetto alla *baseline* pari a -18,46 M €. Inoltre, si evince che l'approccio utilizzato nello studio è conservativo: utilizzando infatti fonti di letteratura alternative relativamente all'incidenza della tossicità polmonare e alle voci di costo del fine vita, si stima un risparmio per il SSN superiore ai risultati di *baseline*.



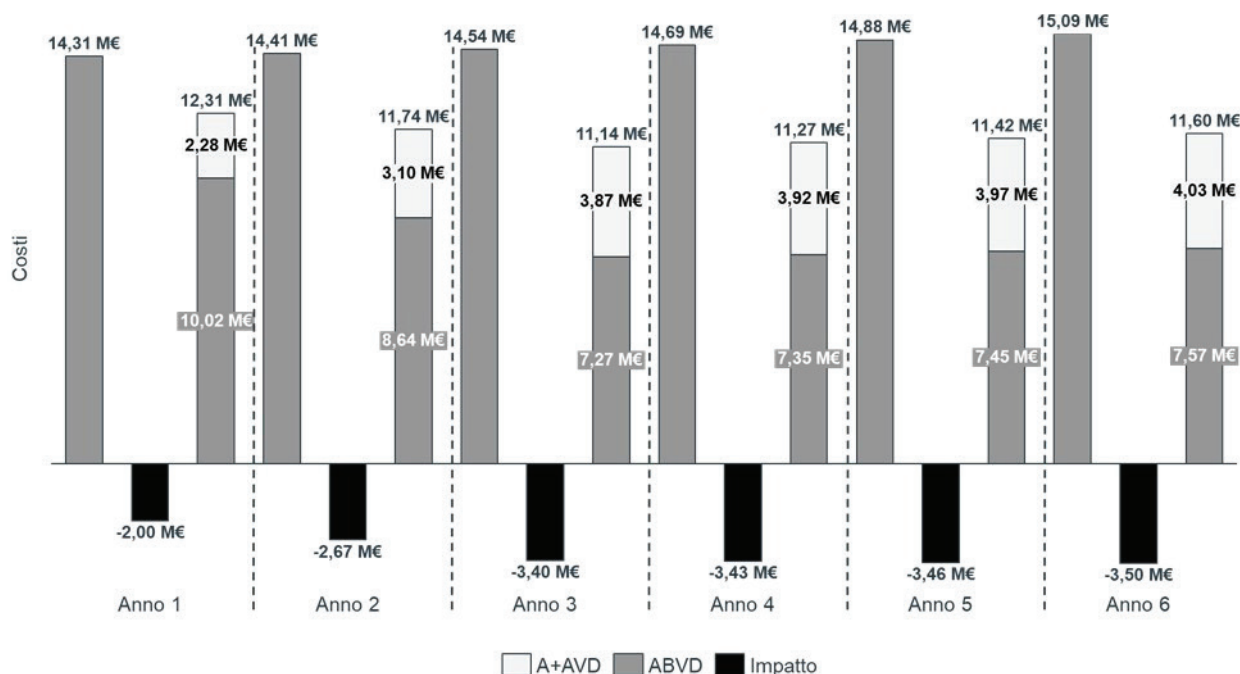


Fig. 1 - Impatto di costo per il SSN italiano dato dall'introduzione di A+AVD in prima linea sulla gestione di eventi avversi, tossicità polmonare, neoplasie secondarie e fine vita e sui costi dei trattamenti di 2L+ (anno 1-6). SSN: Sistema Sanitario Nazionale; 1L: prima linea; 2L+: seconda linea e successive; A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina.

Nota: i totali potrebbero non corrispondere alla somma delle parti a causa degli arrotondamenti.

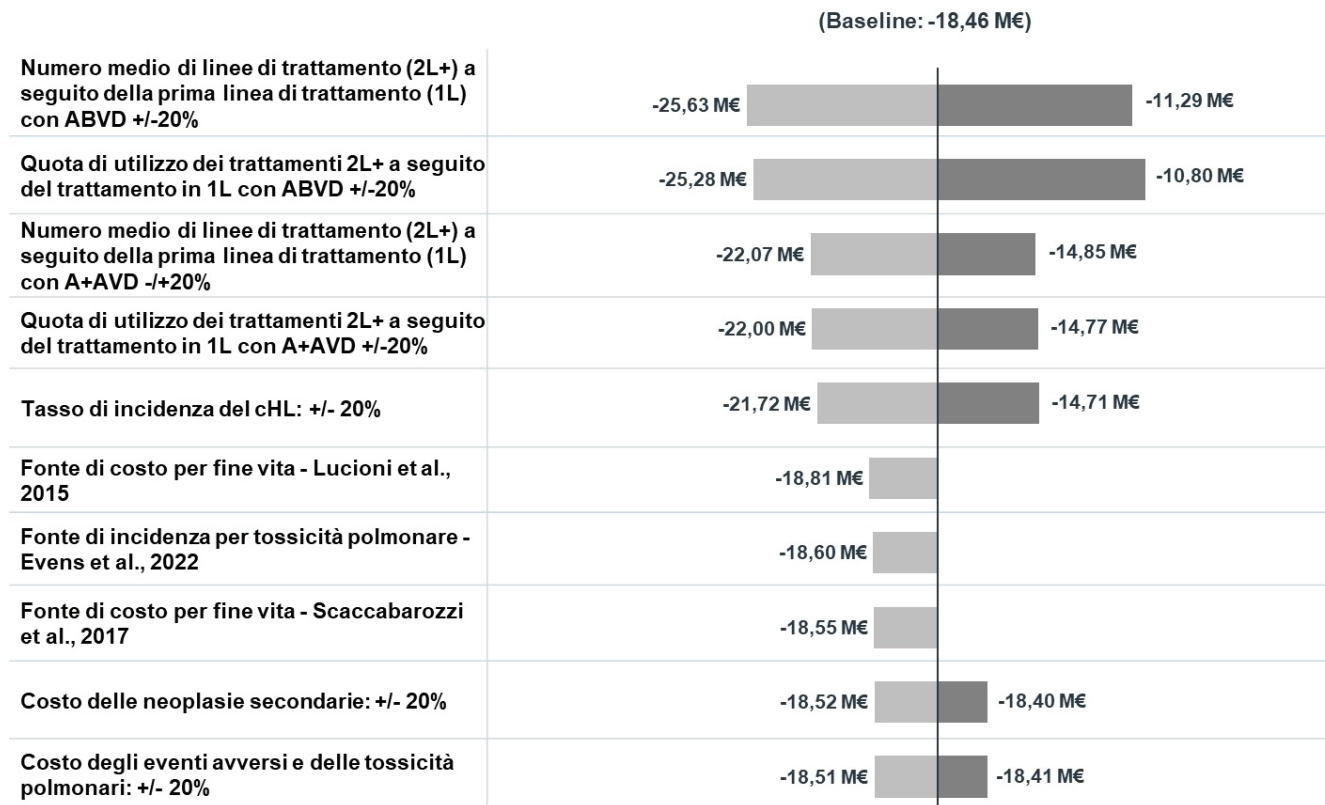


Fig. 2 - Analisi di sensibilità. SSN: Sistema Sanitario Nazionale; A+AVD: brentuximab vedotin (Adcetris®), doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; cHL: linfoma di Hodgkin classico; 2L+: seconda linea e successive (18,43,44).



Discussione

I risultati dello studio clinico ECHELON-1 hanno dimostrato che A+AVD in 1L per il trattamento del cHL in stadio III/IV è efficace in termini di PFS (7-9) e OS (7,9) e hanno evidenziato la diminuzione dell'incidenza di tossicità polmonare (7) e neoplasie secondarie (8,9), mantenendo un profilo di sicurezza in termini di AE controllabile (7-9). Inoltre, uno studio US ha recentemente simulato l'impatto clinico di A+AVD su 10 anni, suggerendo come gli *outcome* osservati in ECHELON-1 possano tradursi in benefici nel lungo periodo (45).

La nostra analisi è la prima a stimare i costi sostenuti dal SSN per la gestione del paziente affetto da cHL in stadio III/IV nel contesto italiano, studiando l'impatto economico dell'introduzione di A+AVD su AE, tossicità polmonare, neoplasie secondarie e fine vita a seguito dei trattamenti di 1L e aggiornando i costi dei trattamenti di 2L+ (10) sulla base dei dati del follow-up a 6 anni dello studio clinico (9): i risultati hanno evidenziato che il beneficio dell'introduzione di A+AVD non è solo clinico, ma anche economico. In particolare, il nostro studio ha stimato un impatto di costo di A+AVD nei trattamenti di 2L+ pari a circa 10.000 €/paziente, leggermente più basso rispetto a Fiorentino et al. 2023 (10) a causa di una quota inferiore di utilizzo di trattamenti di 2L+ nel braccio A+AVD nel follow-up a 5 anni (8) rispetto al follow-up a 6 anni (9) (20,4% versus 23,8%). Considerando l'impatto sull'acquisizione dei trattamenti di 2L+ congiuntamente alla gestione degli eventi associati al trattamento di 1L, l'introduzione di A+AVD in Italia è stimata essere associata a un risparmio per il SSN pari a circa 18,46 M € in 6 anni. Tale risultato riesce a cogliere, grazie all'utilizzo di un orizzonte temporale coerente con il più recente aggiornamento dello studio clinico ECHELON-1 (9), l'impatto economico di medio-lungo termine dell'introduzione di A+AVD, che permette un risparmio crescente per il SSN italiano, da 2,00 M € l'anno 1 a 3,50 M € l'anno 6.

Inoltre le analisi di sensibilità effettuate hanno evidenziando che l'utilizzo di A+AVD in 1L comporterebbe una diminuzione dei costi per il SSN, variabile tra -25,63 M € e -11,29 M €. Si ritiene peraltro che la stima del risparmio sia conservativa. Modificando alcune fonti utilizzate, specialmente relative agli input di costo (18,44), l'impatto economico per il SSN diminuirebbe ulteriormente, probabilmente a causa della sottostima dei costi basati sui tariffari nazionali (25,46,47). Inoltre, lo studio non include una stima dei costi sostenuti dalla società, quali le possibili perdite di produttività date dall'assenteismo e dalla minore partecipazione al mercato del lavoro, in quanto l'obiettivo dell'analisi è stimare i costi diretti sostenuti dal SSN. Ci si aspetta, con l'inclusione dei costi indiretti, un aumento della stima del risparmio, sottolineando ulteriormente il *burden* economico della patologia, come mostrato in un recente studio US basato su ECHELON-1 relativo all'impatto della mortalità sulla produttività nel cHL in stadio III/IV (48).

Nonostante le analisi aggiuntive e la conservatività dei risultati, il nostro studio presenta alcune limitazioni.

Innanzitutto, i dati utilizzati potrebbero non riflettere completamente la pratica clinica e il contesto italiano. Tuttavia, la fonte principale dei dati clinici del modello è uno studio clinico di fase III, multicentrico, randomizzato, open-label (7-9) e le fonti principali di costo sono i tariffari nazionali e la

letteratura italiana più recente e sono quindi ritenute le fonti più solide attualmente disponibili.

In secondo luogo, la stima di alcuni costi è basata sulle tariffe nazionali in vigore nel 2022 ma non più aggiornate dal 2013 (14,15) e queste tariffe potrebbero non riflettere i costi reali (25,46,47). Questa rappresenta tuttavia la metodologia standard per gli studi di costo (49) e, inoltre, sono state effettuate varie analisi di sensibilità relative alle voci di costo per valutare la solidità dei risultati.

In conclusione, al meglio della nostra conoscenza, questo studio contribuisce in modo originale alla letteratura, studiando i vantaggi economici legati alla gestione degli eventi conseguenti alla 1L di trattamento e all'acquisto dei trattamenti di 2L+ derivanti dall'introduzione in 1L di A+AVD per il trattamento del cHL in stadio III/IV. Riteniamo che questa analisi possa costituire un valido punto di partenza per ricerche future e per stimare i costi totali associati al cHL, includendo ulteriori costi rilevanti, quali per esempio l'acquisizione dei trattamenti di 1L e i costi indiretti.

Disclosures

Conflict of interest: At the time of the start of the project and the drafting of the manuscript, CV, BC, FF were employees of IQVIA Italia, a company that receives professional service commissions from a large number of sponsors for a variety of activities in the biopharmaceutical sector, including Takeda Pharmaceutical Company Limited. PM, SR, LF are employees of Takeda Italia S.p.A.

Financial support: This study received financial support by Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

Bibliografia

- Opinto G, Agostinelli C, Ciavarella S, Guarini A, Maiorano E, Ingravallo G. Hodgkin Lymphoma: A Special Microenvironment. *J Clin Med*. 2021;10(20):4665. [CrossRef PubMed](#)
- AIRTUM Working Group. I numeri del cancro in Italia – Rapporto 2021. [Online](#) (Accessed September 2022)
- Luminari S, Cesaretti M, Rashid I, et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol*. 2007;25(4):189-197. [CrossRef PubMed](#)
- Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398(10310):1518-1527. [CrossRef PubMed](#)
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU Serie Generale n.223 del 17-09-2021. [Online](#) (Accessed September 2022)
- AIOM. Linee guida linfomi – Edizione 2018. [Online](#) (Accessed September 2022)
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331-344. [CrossRef PubMed](#)
- Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e410-e421. [CrossRef PubMed](#)
- Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al; ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387(4):310-320. [CrossRef PubMed](#)
- Fiorentino F, Canali B, Morelli P, Demma F. Brentuximab vedotin in combination with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine

- for first-line treatment of stage IV HL: cost impact on subsequent lines in Italy. *AboutOpen*. 2023;10:6-12. [CrossRef](#)
11. Adcetris EMA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#). (Accessed September 2022)
 12. Carlson JJ, Canestaro W, Ravelo A, Wong W. The cost-effectiveness of alectinib in anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) advanced NSCLC previously treated with crizotinib. *J Med Econ*. 2017;20(7):671-677. [CrossRef PubMed](#)
 13. Clinical trial NCT04981899. [Online](#) (Accessed September 2022)
 14. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale, 2013. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013. [Online](#) (Accessed September 2022)
 15. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, 2013. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana: GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013. [Online](#) (Accessed September 2022)
 16. Armeni P, Borsoi L, Fornaro G, Jommi C, Grossi F, Costa F. Cost-effectiveness and Net Monetary Benefit of Durvalumab Consolidation Therapy Versus No Consolidation Therapy After Chemoradiotherapy in Stage III Non-small Cell Lung Cancer in the Italian National Health Service. *Clin Ther*. 2020;42(5):830-847. [CrossRef PubMed](#)
 17. Favaretto A, Grossi F, Morabito A, Ravasio R. Costs of adverse events associated with afatinib, erlotinib, and gefitinib first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations: Il Costo Degli Eventi Avversi Associati ad Afatinib, Erlotinib e Gefitinib Nel Trattamento del Tumore del Polmone non a Piccole Cellule con Mutazione EGFR. *Glob Reg Health Technol Assess* 2017;4(1):grhta.5000270. [CrossRef](#)
 18. Lucioni C, Iannazzo S, Mazzi S, Saporiti G, Chiroli S. Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy: Valutazione di costo-efficacia di ponatinib nella terapia della leucemia mieloide cronica in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess* 2015;2(1). [CrossRef](#)
 19. Altini M, Solinas L, Bucchini L, et al. Assessment of Cancer Care Costs in Disease-Specific Cancer Care Pathways. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4765. [CrossRef PubMed](#)
 20. Francisci S, Guzzinati S, Capodaglio G, et al. Patterns of care and cost profiles of women with breast cancer in Italy: EPICOST study based on real world data. *Eur J Health Econ*. 2020;21(7):1003-1013. [CrossRef PubMed](#)
 21. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer*. 2020;129:41-49. [CrossRef PubMed](#)
 22. Capri S, Russo A. Cost of breast cancer based on real-world data: a cancer registry study in Italy. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):84. [CrossRef PubMed](#)
 23. Gerace C, Montorsi F, Tambaro R, et al. Cost of illness of urothelial bladder cancer in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:433-442. [CrossRef PubMed](#)
 24. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438-447. [CrossRef PubMed](#)
 25. Filetti S, Ladenson PW, Biffoni M, D'Ambrosio MG, Giacomelli L, Lopatriello S. The true cost of thyroid surgery determined by a micro-costing approach. *Endocrine*. 2017;55(2):519-529. [CrossRef PubMed](#)
 26. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(12):1165-1174. [CrossRef PubMed](#)
 27. Maio M, Ascierto P, Testori A, et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):91. [CrossRef PubMed](#)
 28. Roehrborn CG, Black LK. The economic burden of prostate cancer. *BJU Int*. 2011;108(6):806-813. [CrossRef PubMed](#)
 29. AIRTUM. Registro Clinico Nazionale del Melanoma, 2012. 2012. [Online](#) (Accessed September 2022)
 30. Rivaluta. Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costo e retribuzioni contrattuali. ISTAT 2022. [Online](#) (Accessed January 2022)
 31. Undicesimo rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici.2019. [Online](#) (Accessed January 2022)
 32. Tredicesimo rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. 2021. [Online](#) (Accessed January 2022)
 33. Rapporto a cura del Ministero della Salute. Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore. 2015. [Online](#) (Accessed January 2022)
 34. La riforma delle cure palliative in Lombardia 04-11-2017. DGR 5918/2016 Regione Lombardia. [Online](#) (Accessed September 2022)
 35. Sistema tariffario per le cure domiciliari. Deliberazione della giunta regionale n. 1561 24-09-2018 Emilia-Romagna. [Online](#) (Accessed September 2022)
 36. Tariffa per le cure palliative (hospice). Giunta regionale delibera num. 613 del 03/05/2021 della regione Emilia-Romagna. [Online](#) (Accessed September 2022)
 37. Sistema di tariffe per cure domiciliari. Decreto commissariale n. 1 del 07.01.2013 della Regione Campania. [Online](#) (Accessed September 2022)
 38. Tariffa per le cure palliative (hospice). Deliberazione Giunta Regionale n. 586 del 21/11/2019 della regione Campania. [Online](#) (Accessed September 2022)
 39. IQVIA dati di vendita. MAT Febbraio 2022.
 40. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821. [CrossRef PubMed](#)
 41. Takeda data on file.
 42. Collins GP, Rueda A, Salles G, von Tresckow B, Zaja F. Management of Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin: real-world data from five European countries. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(9):2113-2120. [CrossRef PubMed](#)
 43. Evens AM, Connors JM, Younes A, et al. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHOLON-1 study. *Haematologica*. 2022;107(5):1086-1094. [CrossRef PubMed](#)
 44. Scaccabarozzi G, Limonta F, Amodio E. Hospital, local palliative care network and public health: how do they involve terminally ill patients? *Eur J Public Health*. 2017 Feb 1;27(1):25-30. [CrossRef PubMed](#)
 45. Phillips T, Migliaccio-Walle K, Yu KS, et al. Estimating long-term outcomes in classic Hodgkin lymphoma: a United States population-based oncology simulation model based on overall survival from the ECHOLON-1 trial. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(5):1017-1025. [CrossRef PubMed](#)
 46. Berto P, Lopatriello S, Aiello A, et al. Cost of laparoscopy and laparotomy in the surgical treatment of colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2012;26(5):1444-1453. [CrossRef PubMed](#)
 47. Palmieri V, Baldi C, Di Blasi PE, et al. Impact of DRG billing system on health budget consumption in percutaneous treatment of mitral valve regurgitation in heart failure. *J Med Econ*. 2015;18(2):89-95. [CrossRef PubMed](#)
 48. Phillips TJ, Liu N, Bloudek B, Migliaccio-Walle K, Reynolds J, Burke JM. 10-Year impact on productivity costs associated with mortality in stage III or IV classical Hodgkin lymphoma based on the overall survival update of the ECHOLON-1 Trial: application of an oncology simulation model in the United States. *Blood*. 2022;140(suppl 1):10791-10792. [Online CrossRef](#)
 49. Tarricone R. Cost-of-illness analysis. What room in health economics? *Health Policy*. 2006;77(1):51-63. [CrossRef PubMed](#)



How to manage symptoms in pediatric cancer patients enrolled in clinical trials? A review of principal patient-reported outcome screening tools

Giulia Zucchetti, Celeste Cagnazzo, Sabrina Ciappina, Nicoletta Bertorello, Francesca Resente, Manuela Spadea, Valeria Ceolin, Franca Fagioli

Regina Margherita Children's Hospital, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin - Italy

ABSTRACT

Background: In adult oncology, the practice of tracking symptoms and toxicities using patient-reported outcomes (PROs) has increased and correlates with increased survival. In contrast, symptom monitoring using PROs is not common in pediatric oncology. Only in the last couple of years attention has also been paid to the patient's perception in pediatrics and listening to the voice of children and to making them participate in the treatment.

Methods: A comprehensive literature search was conducted in MEDLINE/PubMed and PsycINFO to identify relevant articles published through December 2022.

Results: From 58 non-duplicate articles, 33 met our eligibility criteria. Of these, 17 were used in clinical trials.

Conclusions: The dissemination and use of these tools will therefore have surprising repercussions on the control of pain and physical symptoms of small patients as well as on physical and psychological aspects. The administration and use of the PROs ensures optimal use of the drugs currently present in clinical trials by researcher and nurse and aims at a safer and more controlled approval of new drugs.

Keywords: Cancer symptoms, Childhood cancers, Outcome screening tools, Patient-reported outcomes, Pediatrics

Introduction

Although childhood cancers are considered rare, the latest epidemiological data indicate an increase in the frequency of childhood tumors by 2% per year (1). In Italy, the incidence of tumor is 164 cases per million/year in the 0–14 age group and 269 cases per million/year in the 15–19 age group (2).

To date, despite the increase in frequency, more than 80% of children with cancer survive for at least 5 years after diagnosis, the majority of which can therefore be considered cured (3). For children and adolescents, both the cancer and the treatment generate early and long-term symptoms and adverse events (4). Treatments often put patients at risk of developing toxicity and side effects, reasons why attention must be paid to their physical and psychological state during

cancer treatment. For example, most of them suffer from symptoms that are not always easily ascertained such as treatment-related fatigue, pain, nausea, cough, lack of appetite, and psychological deterioration (5). Very often children underreport their symptom severity to avoid complaining or “bothering” the physician with a symptom perceived as inherent in the treatment, or in an effort to protect their family from worries (6). Children appear very fearful and frightened during treatment and for this reason they often do not express what they feel to their parents or to the medical and nursing staff. It can happen that the voice and the needs of children are mediated by those of the parent, solicited by the doctor's perception or ignored. In fact, some research shows that reports from doctors, nurse, or parents may not exactly reflect opinions from the child's perspective (7).

This risk is to create barriers that do not allow children to be given a voice and these barriers can, in part, be surmounted by the use of patient-reported outcomes (PROs) that allow patients and their caregivers to feel more in control in managing their health and support clinicians in improving outcomes of care (8,9).

In adult oncology, the practice of tracking symptoms and toxicities using PROs has increased and correlates with increased survival (8). A PRO is a direct report of a patient's condition, not interpreted or modified from a clinician. PROs are now considered the gold standard for the assessment

Received: July 5, 2023

Accepted: September 19, 2023

Published online: October 6, 2023

Corresponding author:

Dr. Celeste Cagnazzo

Regina Margherita Children's Hospital, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Piazza Polonia 94, 10126, Turin - Italy

celeste.cagnazzo@unito.it

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4055-3139>



of subjective symptoms, both in clinical practice and clinical trials so that in recent years the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have underlined the importance of PROs, also in the process of producing the evidence that leads to the approval of a treatment for use in clinical practice (10), whereas symptom monitoring using PROs is not common in pediatric oncology (11).

Only in the last couple of years has attention also been paid to the patient's perception in pediatrics and listening to the voice of children and to making them participate in the treatment.

There is evidence that good symptom management decreases treatment-related complications and increases quality of life (4). Some study groups are committed to creating ad hoc tools for the child that are easy to understand and provide feedback to the clinicians to improve care (12,13). Greater attention must be paid to the group of patients who, due to the complexity of the disease, are enrolled in clinical trials.

Over the past 40 years pediatric oncology in Europe has made considerable progresses in increasing patient survival rates up from 10% to 80%. This was only achievable through close collaboration in multinational clinical trials (14). To date the number of children enrolled in experimental studies and clinical trials is increasing: each year more than 60% are enrolled in clinical trials (4).

Today, drug development in pediatric oncology focuses on improving survival for those patients with largely incurable tumors and attempting to use novel agents as an alternative to standard of care, thus improving the quality of survivorship (15). Patients enrolled in clinical trials are therefore often exposed to severe and demanding treatments from a physical and psychological point of view and for this reason it is desirable to offer them easy ways to express their feelings about the therapy. It is necessary to propose easily understandable detection tools that investigate not only the presence but also the frequency and severity of symptoms, in particular those not directly observable.

In this review we want to investigate the PROs used in pediatric oncology to measure self-reported symptoms in children and adolescents undergoing cancer treatment. The outcomes of interest for this narrative review include the PROs most used by clinicians and researchers and the PROs usually proposed in pediatric oncology clinical trials.

Methods

Literature search strategy

A comprehensive literature search was conducted in MEDLINE/PubMed and PsycINFO to identify relevant articles published through December 2022. Keyword searches focused on terms used to describe self-reported symptom measurements in children and adolescents with cancer, such as "child," "adolescents," "pediatric oncology," "cancer children," "patient-reported outcome," and "measurement." We found 58 articles.

A first screening was done based on the title, then on the abstract, and finally on the text of each eligible article. We used prespecified inclusion and exclusion criteria and two reviewers carefully screened and selected articles on the basis of eligibility criteria.

Inclusion and exclusion criteria

Criteria for inclusion of studies regarding PROs were: (1) English language; (2) only empirical studies with children and adolescent self-report validated instruments; (3) focused on measuring physical or psychological symptoms during treatment; (4) recruiting in clinical trial in pediatric oncology.

Exclusion criteria: (1) all survey instruments or interviews; (2) tool used for pediatric cancer survivors; (3) caregivers' self-reported tool; (4) instrument used in adult oncology.

Two members of the study team evaluated each eligible article, inclusion/exclusion criteria, participant characteristics (sample, mean age), and reliability of each measure. Data collected included instrument names in alphabetical order, age range, symptoms investigated, description of tool, and reference period.

Data abstraction: use of instrument in clinical trial

We were interested in which PROs were currently being used in oncology clinical trials. We checked in *Clinicaltrial.gov* database using the following criteria: (1) instrument name (or abbreviated name); (2) field of study "pediatric cancer." We have identified the tools that have been used in clinical trials. Findings are presented in Table I.

TABLE I - Characteristics of patient-reported outcomes most used in pediatric oncology research

Instrument name (alphabetical order)	Age range (years)	Symptoms	Description	Reference period	Trial
Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT)	8–17	Pain intensity, location, and quality	A multidimensional self-administered pain assessment tool for children and adolescents experiencing pain for various reasons, such as sickle cell disease (SCD), postoperative pain, allergy testing, orthopedic, traumatic injury, and cancer	Present	

(Continued)

TABLE I - (Continued)

Instrument name (alphabetical order)	Age range (years)	Symptoms	Description	Reference period	Trial
Behavioral, Affective, and Somatic Experiences Scale (BASES)	5–18	Somatic distress	A 38-item nurse/children/parents-reported instrument, with five subscales labeled Somatic Distress, Compliance, Mood/Behavior, Interactions, and Activity	At baseline (before/during conditioning); 7 days after the stem cell infusion (day 17); 21 days after the stem cell infusion (day 121)	
Cancer Need Questionnaire Young People (CNQ-YP)	12–24	Need of young people	A 70-item and 6-factor tool: Treatment Environment and Care (33 items); Feelings and Relationships (14 items); Daily Life (12 items); Information and Activities (5 items); Education (3 items); and Work (3 items), to assess the unmet <i>needs</i> of Adolescent and Young Adult (AYAs)		
Cancer and Treatment Distress (CTXD)		Distress	Measures cancer-related distress over the past week	“Past week”	
Distress Thermometer (DT)	9–18	Distress	Measures the level of distress	“Past week including today”	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORT QLQ-C30)	12–17	Health status	Thirty self-report questions assessing the health-related quality of life (HRQoL) of cancer patients participating in international clinical trials	Present	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)	8–18	Pain, tiredness, nausea, depression, anxiety, drowsiness, appetite, well-being, and shortness of breath	Nine-item patient-rated symptom Visual Analog Scale developed for use in assessing the symptoms of patients receiving palliative care	“Over the past 24 hours”	
Functional Assessment of Cancer Therapy—General (FACT-G)	18+	Symptoms of cancer	A 27-item questionnaire designed to measure four domains of HRQoL in cancer patients: physical, social, emotional, and functional well-being	“Past 7 days”	
Global Impressions of Change (GIC)	7–18	Pain, fatigue, anxiety, depression, stress, and mobility	Questions asked about overall health and changes in their health compared to the last time you completed this survey	“Last time”	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
KLIK PROfile	8–18	Mobility, scared, worry, angry, sleep, attention, concentration	The KLIK (Dutch acronym for Quality of Life in Clinical Practice) method is an online system (www.hetklikt.nu) to enable routine monitoring and discussion of electronic patient-reported outcomes (ePROs) for children with a chronic disease. Physical, emotional, social, and school areas are investigated.	Present	

(Continued)



TABLE I - (Continued)

Instrument name (alphabetical order)	Age range (years)	Symptoms	Description	Reference period	Trial
Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS)	7–12	Fatigue, sadness, itch, pain, worry, anorexia, nausea, insomnia	The MSAS 7–12 assesses eight symptoms with eight questions plus conditional questions for reported symptoms. The MSAS 10–18 assesses 31 symptoms with 31 questions plus additional conditional questions for reported symptoms.	“Past week”	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
	10–18	Concentration, cough, dry mouth, nausea, worry, neuropathy, insomnia, diarrhea, sadness, vomiting, problems with urination, nervousness, difficulty swallowing, anorexia, hair loss, weight change, dizziness, headache, sweating, irritability, dyspnea, mucositis, constipation, lymphedema			
Miami Pediatric Quality of Life Questionnaire (MPQOLQ)	7+	Mobility, angry, worry, nausea, nightmares, attention, concentration	Evaluating HRQoL issues in children treated for cancer. Social, emotional, and self-competence	Present and across 1-month intervals	
Oral Mucositis Daily (OMDQ)	12–18	Mouth and throat soreness (MTS), diarrhea, overall health	10 items that assess the severity and impact of oral mucositis by evaluating mouth and throat soreness and the degree to which MTS interferes with activities of daily life such as eating, swallowing, drinking, talking, and sleeping	Past 24 hours	
Pediatric Quality of Life and Evaluation of Symptoms Technology (PEDIQUEST)	2+	Child distress	Longitudinal self-report study that relayed information to the treatment team for clinical decision-making	Present Once a week and the least once a month	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
Pediatric Quality of Life Inventory (PEDIQOL)	5–7	Physical, emotional, and social functioning	Modular approach to measuring HRQoL in healthy children and adolescents and those with acute and chronic health conditions	“Past 7 days”	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
	8–12	School functioning (e.g., concentration problems)		“Past 1 month”	
	13–18				
	18–25				
Pediatric Fatigue Short Form measures (PROMIS Fatigue)	8–17	Fatigue	To capture cancer-related fatigue change in pediatric patients with cancer	At three time points during chemotherapy	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT)	4–18	Nausea	Assess symptoms of nausea	“Right now”	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
Pediatric Quality of Life (PED QOL)	5–7	Physical, social, and emotional functioning	A brief measure of HRQoL in children and young people	Present	Find in <i>clinicaltrial.gov</i>
	8–12				
	13–18				

(Continued)

TABLE I - (Continued)

Instrument name (alphabetical order)	Age range (years)	Symptoms	Description	Reference period	Trial
Play-Performance Scale (PPS)	<16	Disease progression	Caregivers completed 10 questions about medications their child had taken in “the past 7 days” for nausea, insomnia, constipation, diarrhea, mucositis, neuropathy, headache, depression, anxiety, and pain	Present	
Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)	7–15	Adverse event: abdominal pain, anorexia, anxiety, constipation, cough, depression, diarrhea, fatigue, headache, insomnia, mucositis oral, nausea, pain, neuropathy, vomiting	Assess symptomatic adverse events via child self- or proxy-report	Past 7 days	Find in clinicaltrials.gov
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)	8–17	Depression, anxiety, anger, pain, interference, fatigue, mobility, upper extremity functioning	Testing measures of physical function mobility, pain interference, fatigue, depressive symptoms, and anxiety	“Past 7 days”	Find in clinicaltrials.gov
Quality of Life in Childhood Oncology (QLIC-ON)	8–12 13–18	Quality of life, physical, emotional problems, social and school functioning	Tracked four HRQoL domains in children who had completed treatment for their cancer	“In the past one week...”	
Quality of Life for Children with Cancer (QOLCC)	7–12 13–18	Physical, psychological, social, disease, cognitive, communication, understanding	To assess the quality of life for children and adolescents who suffer from cancer	Present	Find in clinicaltrials.gov
Royal Marsden Hospital Pediatric Oncology Quality of Life Questionnaire (RMH-PQLQ)	7–16	Physical symptoms	A parent-reported measure that assesses HRQoL in children undergoing treatment for cancer as well as children who have completed treatment	“Baseline” and “Follow-up”	
Symptom Distress Scale (SDS)	10–17	Sadness, worry, anger, fatigue, mouth sores, pain, fatigue, bowel discomfort, concentration, dyspnea, cough	SDS is a 10-item instrument (appearance, mobility, tiredness, sleep, mood, pain, appetite, nausea, bowel pattern, and ability to concentrate) based on their level of distress today.	“Lately”	Find in clinicaltrials.gov
Symptom Screening in Pediatrics (SSPedi)	8–18	Sadness, worry, anger, fatigue, mouth sores, pain, headache, neuropathy, anorexia, vomiting, nausea, diarrhea, constipation, concentration, memory, dysgeusia	Symptom screening in pediatric oncology patients. Includes 15 items. Captures symptom interference (“bother”) without symptom prevalence or severity	“Yesterday” or “today”	Find in clinicaltrials.gov
State-Trait Anxiety Inventory (STAI)	9–12	Anxiety, apprehension, tension, worry	To measure anxiety	“Feelings now, at this moment”	Find in clinicaltrials.gov
Visual Analog Scale (VAS)	9–18	Anxiety, nausea	To measure anxiety and nausea	“Right now”	Find in clinicaltrials.gov
Wong Baker Face Pain Rating Scale	3+	Pain	A self-assessment tool pain scale for children	“Right now”	Find in clinicaltrials.gov

Results

Literature search results

A PRISMA flow diagram was generated (Fig. 1) outlining the number of records identified, included, and excluded and the selection of articles through the different phases of this narrative review. A total of 63 articles were identified through database searching, of which 58 were non-duplicates.

A total of 58 abstracts were screened and 20 articles were excluded during the initial abstract screening phase, leaving us with 38 articles eligible for full-text review. An additional 5 articles were excluded during the full-text review phase, leaving 33 articles that met all eligibility criteria for inclusion in this study. In these 33 articles on PROs, we found 29 tools that met our eligibility criteria and after research we found 17 of them in *clinicaltrial.gov*.

Study selection

Two members of the research team independently screened all titles. After a first screening a comparison was made between the two members of the team. At a later time, the two team members read the abstracts separately and found an agreement using inclusion and exclusion criteria described earlier. The members of the team screened the initial 63 abstracts. Studies with titles and abstracts that met the inclusion criteria or lacked adequate information to determine inclusion or exclusion underwent full-text review. The two members of the research team reached an agreement.

Then, the two trained members of the research team independently reviewed each full-text article for inclusion or exclusion based on eligibility criteria described earlier. If both reviewers agreed that a study did not meet eligibility criteria, the study was excluded. If they disagreed, a third member of the team, expert in pediatric oncology and clinical trial, helped them seek an agreement.

Table I presents characteristics of the 29 self-reported English symptom instruments used in children and adolescents undergoing cancer treatment that met our eligibility criteria. Table I also includes a summary of instruments' age range, types of symptoms assessed, recall period, and their use in *clinicaltrial.gov*.

Pediatric self-report instrument characteristics

Instruments' age range are included between 2 and 25 years. Some tools are symptom specific, while others include a range of symptoms experienced by children and adolescents undergoing cancer treatment. The most commonly assessed symptoms were pain, distress, anxiety, depression, fatigue, mobility, concentration, and nausea.

Most instruments used a version of the Likert scale, a psychometric scale named after its inventor, American social psychologist Rensis Likert, which is commonly used in research questionnaires. From 29 pediatric report outcome screening tools, 17 have been used in studies that are registered in *clinicaltrial.gov*.

Instruments used in clinical trials

Table I includes instruments that have been used in studies that are registered in *clinicaltrial.gov*. A total of 17 instruments

were identified in this search. Distress Thermometer Scale (16), Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS) (17–20), Pediatric Quality of Life Inventory (PEDIQL) (18), Pediatric Quality of Life (PED QOL) (21), Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) (16,19,22–26), Quality of Life for Children with Cancer (QOLCC) (27), Symptom Distress Scale (SDS) (24,26), Symptom Screening in Pediatrics (SSPedi) (9), and Visual Analog Scale (VAS) (27) were the instruments most often cited in *clinicaltrial.gov*.

Discussion

Our narrative review highlighted the most used PROs in pediatric oncology setting, by identifying 29 self-report instruments. The tools identified are aimed at giving voice to both the psychological and physical implications experienced by children and adolescents during cancer treatment.

Most of the tools are used for both aspects: Behavioral, Affective and Somatic Experiences Scale (BASES); Cancer Need Questionnaire Young People (CNQ-YP); Edmonton Symptoms Assessment System (ESAS); Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G); Global Impression of Change (GIC); KLIK Profile; Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS); Miami Pediatric Quality of Life Questionnaire (MPQOLQ); Play-Performance Scale (PPS); Quality of Life in Childhood Oncology (QLIC-ON); Pediatric Quality of Life Inventory (PEDIQL); Pediatric Quality of Life (PED QOL); Patient-Reported Outcomes Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE); Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS); Quality of Life for Children with Cancer (QOLCC); Symptom Distress Scale (SDS); Symptom Screening in Pediatrics (SSPedi); Visual Analog Scale (VAS).

Only six tools assess exclusively physical symptoms: Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT); European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QOL-C30); Oral Mucositis Daily (OMDQ); Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT); Royal Marsden hospital Pediatric Oncology Quality of Life Questionnaire (RMH-PQLQ); Wong Baker Face Pain Rating Scale.

Five of them assess only psychological implications: Cancer and Treatment Distress (CTXD); Distress Thermometer (DT); Pediatric Quality of Life and Evaluation of Symptoms Technology (PEDIQUEST); Pediatric Fatigue Short Form measures (PROMIS); State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

Of these 29 instruments, we have identified 17 which are used in clinical trials in pediatric oncology and which therefore investigate the symptoms of children or adolescents who are following a clinical trial treatment protocol. Of these 17, most of the tools investigate both psychological and physical aspects. This is an important feature that completed the evaluation of all the aspects involved in pediatric oncology field according to a biopsychosocial way.

Increasing attention to drug development for children with cancer by regulators and pharmaceutical companies holds the promise of accelerating the availability of new therapies especially for children with resistant or relapsing cancer, potentially improving survival and decreasing the acute and chronic toxicities of therapy (15).

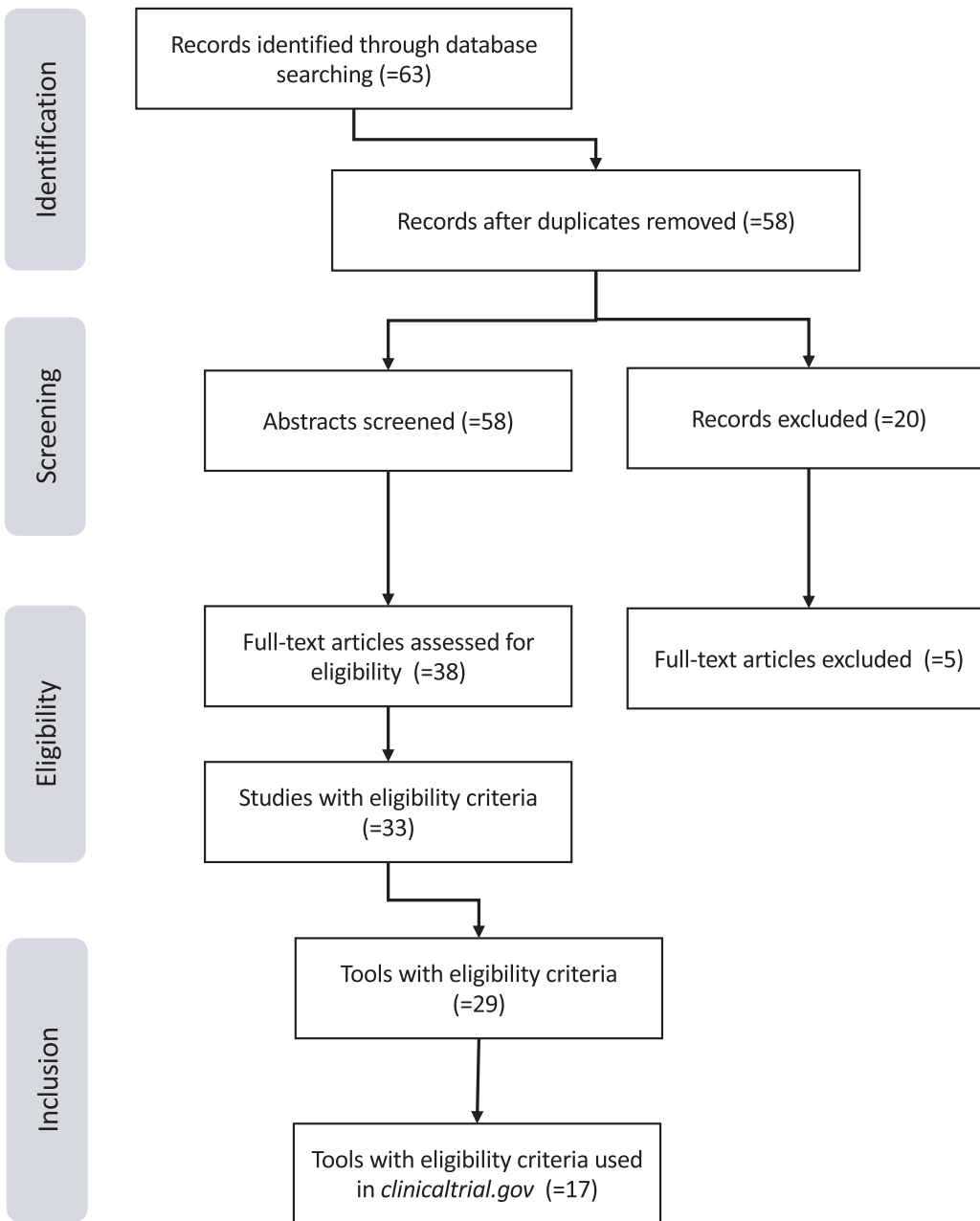


Fig. 1 - PRISMA flow diagram of literature search results.

As novel therapies move to the front-line setting, it will be important to develop mechanisms to evaluate the potential adverse effects of these agents.

The US FDA has encouraged the use of PROs in cancer registration trials since symptomatic adverse events in pediatric cancer registration trials have traditionally been collected using clinician-reported Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and have not been complemented with patients’ self-report (28).

This narrative review aids pediatric oncology researchers and nursing in choosing the correct tool to measure the prevalence and the severity of symptomatology self-reported by patients during a cancer clinical treatment or trials in order to

offer a better symptom management. What is also confirmed by our study is that in order to have complete information the best approach consists in the use of tools that investigate both physical and psychological aspects or that foresee the integration of the two.

Our review investigated many different tools, and thanks to the research we were able to demonstrate over time which aspects may be the most relevant to investigate. It would be useful to be able to standardize them to obtain a single clinical trial tool in pediatric oncology. Considering clinical trials, to date, it is known that the spread of the Ped-PRO-CTCAE recently developed and validated by the National Cancer Institute in several European languages offers a novel opportunity to



elevate the child's voice in drug development to inform the incidence and impact of symptomatic side effects in pediatric oncology patients.

Nonetheless, the literature on PROs goes very fast; therefore, a limit of this study is that it could be liable to bias or oversights. Those presented are certainly the main ones to our knowledge and research. Moreover, more attention should be paid to children in the 2–6 age range that is less represented. That is probably due to the fact that the competences are less developed to give an effective report about symptoms. Futures studies should create new tools appropriated to this age range.

Future objectives concern the possibility of integrating these tools in clinical practice in pediatric oncology and perhaps making them become an integral part of clinical research protocols over time with their data recorded in the medical records.

On some of these aspects there is still no uniformity, therefore it will be necessary to continue to raise awareness about the use of PROs in the pediatric oncology community.

Conclusion

We now have the knowledge to make the child's voice an integral and fundamental part of clinical work. The dissemination and use of these tools will therefore have surprising repercussions on the control of pain and physical symptoms of small patients as well as on physical and psychological aspects.

The administration and use of the PROs ensures optimal use of the drugs currently present in clinical trials by researcher and nurse and aims at a safer and more controlled approval of new drugs.

Acknowledgments

We are grateful to UNIONE GENITORI ITALIANI – UGI and ADISCO Sezione Regionale Piemonte to sustain our project.

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.
Authors' contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

Data availability statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

References

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103. [CrossRef PubMed](#)
2. AIRTUM Working Group. *I numeri del cancro in Italia 2013*. Intermedia Editore; 2014. [Online](#). Accessed June 2023.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Online](#). Accessed June 2023.
4. Ullrich CK, Billett AL, Berde CB. Symptom Management in Children with Cancer. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Elsevier Health Sciences; 2009. pp. 2349–96. [CrossRef](#)
5. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel JJ, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(5):363–377. [CrossRef PubMed](#)
6. Leahy AB, Feudtner C, Basch E. Symptom monitoring in pediatric oncology using patient-reported outcomes: why, how, and where next. *Patient*. 2018;11(2):147–153. [CrossRef PubMed](#)
7. Schepers SA, Haverman L, Zadeh S, Grootenhuys MA, Wiener L. Healthcare professionals' preferences and perceived barriers for routine assessment of patient-reported outcomes in pediatric oncology practice: moving toward international processes of change. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(12):2181–2188. [CrossRef PubMed](#)
8. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*. 2017;318(2):197–198. [CrossRef PubMed](#)
9. Leahy AB, Steineck A. Patient-reported outcomes in pediatric oncology: the patient voice as a gold standard. *JAMA Pediatr*. 2020;174(11):e202868. [CrossRef PubMed](#)
10. Di Maio M. [Outcomes reported by the patient: a tool for respecting the patient's rights and for involvement in research]. *Recenti Prog Med*. 2020 Nov;111(11):685–689. [Article in Italian]. [CrossRef](#). Accessed June 2023.
11. Pinheiro LC, McFatrigh M, Lucas N, et al. Child and adolescent self-report symptom measurement in pediatric oncology research: a systematic literature review. *Qual Life Res*. 2018;27(2):291–319. [CrossRef PubMed](#)
12. O'Sullivan C, Dupuis LL, Sung L. A review of symptom screening tools in pediatric cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(4):285–290. [CrossRef PubMed](#)
13. Cheng L, Wang L, He M, Feng S, Zhu Y, Rodgers C. Perspectives of children, family caregivers, and health professionals about pediatric oncology symptoms: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018;26(9):2957–2971. [CrossRef PubMed](#)
14. The European Society for Paediatric Oncology. SIOP Europe. [Online](#). Accessed June 2023.
15. Laetsch TW, DuBois SG, Bender JG, Macy ME, Moreno L. Opportunities and challenges in drug development for pediatric cancers. *Cancer Discov*. 2021;11(3):545–559. [CrossRef PubMed](#)
16. Wiener L, Devine KA, Thompson AL. Advances in pediatric psychooncology. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(1):41–47. [CrossRef PubMed](#)
17. Reeve BB, McFatrigh M, Mack JW, et al. Validity and reliability of the pediatric patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(11):1143–1152. [CrossRef PubMed](#)
18. Ilowite MF, Al-Sayegh H, Ma C, et al. The relationship between household income and patient-reported symptom distress and quality of life in children with advanced cancer: a report from the PediQUEST study. *Cancer*. 2018;124(19):3934–3941. [CrossRef PubMed](#)
19. Reeve BB, McFatrigh M, Mack JW, et al. Expanding construct validity of established and new PROMIS pediatric measures for children and adolescents receiving cancer treatment. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28160. [CrossRef PubMed](#)
20. Madden K, Magno Charone M, Mills S, et al. Systematic symptom reporting by pediatric palliative care patients with cancer: a preliminary report. *J Palliat Med*. 2019;22(8):894–901. [CrossRef PubMed](#)
21. Dussel V, Orellana L, Soto N, et al. Feasibility of conducting a palliative care randomized controlled trial in children with advanced cancer: assessment of the PediQUEST study. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(6):1059–1069. [CrossRef PubMed](#)
22. Macpherson CF, Wang J, DeWalt DA, Stern ED, Jacobs S, Hinds PS. Comparison of legacy fatigue measures with the



- PROMIS pediatric fatigue short form. *Oncol Nurs Forum*. 2018;45(1):106–114. [CrossRef PubMed](#)
23. Buckner TW, Wang J, DeWalt DA, Jacobs S, Reeve BB, Hinds PS. Patterns of symptoms and functional impairments in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1282–1288. [CrossRef PubMed](#)
24. Wang J, Jacobs S, Dewalt DA, Stern E, Gross H, Hinds PS. A longitudinal study of PROMIS pediatric symptom clusters in children undergoing chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2):359–367. [CrossRef PubMed](#)
25. Hinds PS, Wang J, Stern ED, et al. Voices of children and adolescents on phase 1 or phase 2 cancer trials: A new trial endpoint? *Cancer*. 2017;123(19):3799–3806. [CrossRef PubMed](#)
26. Hinds PS, Wang J, Cheng YI, et al. PROMIS pediatric measures validated in a longitudinal study design in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(5):e27606. [CrossRef PubMed](#)
27. Janic A, Bowden S, Levy S, Stinson J, Dimaras H. Patient-reported outcome measures for retinoblastoma: a scoping review. *J Patient Rep Outcomes*. 2020;4(1):66. [CrossRef PubMed](#)
28. Murugappan MN, King-Kallimanis BL, Reaman GH, et al. Patient-reported outcomes in pediatric cancer registration trials: a US Food and Drug Administration perspective. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Jan 11;114(1):12–19. [CrossRef PubMed](#)

Vulvodynia: when a training program to increase muscle mass in the lower limbs does some good!

Lara Tiranini¹, Marco Cantamessi², Emanuela Serra^{1,3}, Giacomo Mariacci^{1,3}, Cristina Tassorelli^{4,5}, Rossella E. Nappi^{1,3}

¹Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia - Italy

²Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine, Sport Sciences Master Degree, University of Pavia, Pavia - Italy

³Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, IRCCS S. Matteo Foundation, Pavia - Italy

⁴Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia - Italy

⁵Headache Science & Neurorehabilitation Center, IRCCS Mondino Foundation, Pavia - Italy

ABSTRACT

Vulvodynia is a chronic pain condition, without clearly identifiable and visible causes, associated with disability, sexual dysfunction, and impaired quality of life. It is frequently under-reported and under-diagnosed, resulting in significant emotional burden. The pathophysiology of vulvodynia is complex and multidimensional. According to the integrated biopsychosocial model, main triggers of vulvodynia may be biological (infectious or inflammatory conditions inducing severe or prolonged nociceptive or neuropathic pain, genetic predisposition, hormonal imbalance), psychological (depression, anxiety), sexual (traumatic experiences, unhealthy intimate relationship), and social (adverse childhood experiences). The diagnostic approach is based on accurate medical history exploring the characteristics and timing of vulvar pain, as well as the presence of other chronic pain conditions that are often comorbid. Pelvic examination (vulvar and vaginal appearance, cotton swab test for vulvar sensitivity, pelvic floor evaluation) supports the diagnosis and excludes secondary vulvar pain disorders. Considering that pain is a complex human experience within a multidimensional frame, the best therapeutic strategy should be multidisciplinary encompassing different therapeutic targets. Pharmacological therapies have anti-nociceptive, neuro-modulating, and anti-inflammatory purposes and include both topical and systemic treatments (antidepressants, anticonvulsants, hormonal creams). Physical therapy consists of pelvic floor physiotherapy, electrostimulation, and neuromodulation techniques, while cognitive behavioral therapy, psychosexual intervention, and neurobiological education address the psychosocial dimension of vulvodynia. If results are insufficient, a surgical approach is allowed. We present a clinical case linking amelioration of vulvodynia to a training program to increase muscle mass, especially in the lower limbs, in a girl reporting an eating disorder.

Keywords: Biopsychosocial factors, Central sensitization, Chronic pain, Muscle mass, Pelvic floor dysfunction, Training program, Vulvar pain, Vulvodynia

Introduction

Vulvodynia is a chronic pain condition affecting women's quality of life and sexual well-being. It is the most common cause of pain during sexual intercourse in premenopausal women (1).

Definition

The term vulvodynia was first employed in 2003 by the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, replacing the terms vestibulitis and vulvar dysesthesia. In 2015, a consensus meeting differentiated vulvodynia from vulvar pain secondary to specific diseases, such as infections, inflammatory conditions, cancer, trauma, neurological diseases, and genitourinary syndrome of menopause (2). According to this new terminology, vulvodynia is currently defined as vulvar pain lasting at least 3 months, without a clear identifiable cause, potentially presenting some associated factors (2). Therefore, even if vulvodynia is now considered a pain disease without clearly identifiable and visible causes, some of the following factors and conditions might be involved in its development, suggesting a shared pathophysiological process: comorbid pain syndromes, for instance, endometriosis, fibromyalgia, etc. (3) (Tab. 1), psychosocial

Received: July 10, 2023

Accepted: October 3, 2023

Published online: October 30, 2023

Corresponding author:

Lara Tiranini, MD
Research Centre for Reproductive Medicine
University of Pavia
Piazzale Golgi 2
27100 Pavia - Italy
lara.tiranini01@universitadipavia.it



TABLE I - Chronic pain conditions overlapping with vulvodynia (3)

Chronic overlapping pain conditions:
• Chronic fatigue syndrome
• Chronic low back pain
• Chronic migraine
• Chronic tension-type headaches
• Endometriosis
• Fibromyalgia
• Interstitial cystitis/painful bladder syndrome
• Irritable bowel syndrome
• Temporomandibular disorders

factors (4), genetics, inflammation, hormonal imbalances, and musculoskeletal and neurologic conditions (5).

Classification

Vulvodynia is described according to the distribution, onset, and timing of vulvar pain (6). Vulvodynia is localized when pain is limited to the vestibule and/or clitoris, while it is generalized if pain extends beyond the vestibule to the labia minora or majora, the upper legs, or the lower abdomen. Vulvodynia is provoked when pain is elicited by touch, such as during intercourse, tampon use, or tight clothing, while it is spontaneous if pain occurs without any provocation; a mixed condition is a combination of the two descriptors. The onset of vulvodynia is primary if pain occurs at the first provoking physical contact (i.e., first intercourse or tampon use), while secondary vulvodynia starts after a period without pain or painful activities. The temporal pattern of vulvodynia is described as persistent when pain is present in every situation since its onset, while it is intermittent when pain is not present at all times or every time provoked. Vulvodynia is immediate when pain starts instantly when provoked,

otherwise it is delayed when pain starts after provocation or persists for minutes, hours, or days. The most common sub-type of vulvodynia is localized provoked vestibulodynia (6).

Epidemiology

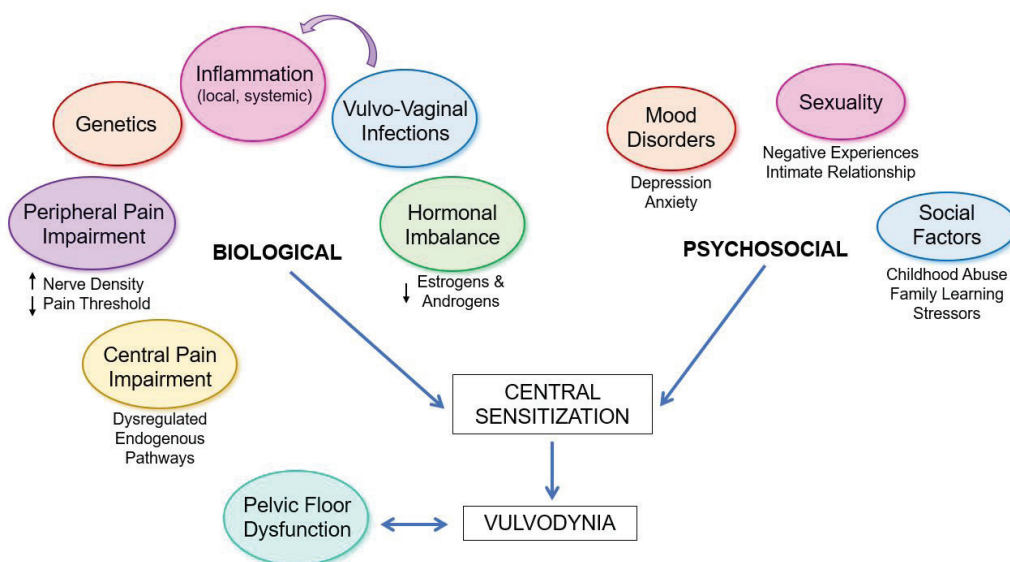
Vulvodynia is an under-reported and under-diagnosed condition. Women face barriers to consult for help and report feeling stigmatized by health-care professionals (7). Indeed, only 60% of women with chronic vulvar pain ask for a treatment and approximately half of them never receive a diagnosis (8), confirming vulvodynia as a neglected condition whose prevalence is difficult to establish (5). Global epidemiological studies are lacking, nonetheless results from national studies report a lifetime prevalence of vulvodynia of 16% in the United States (9) and Portugal (10), 13% in Spain (11), 9%-10% in the United Kingdom (12), and less than 1% in Nepal (13). Vulvodynia characterizes women of all ages, including post-menopausal women, but the incidence is highest among younger women (5).

Pathophysiology

The pathophysiology of vulvodynia is multifaceted and currently attributed to an integrated model of biopsychosocial factors promoting a central sensitization process (1) (Fig. 1). History of dyspareunia or other urogenital symptoms, often without a documented etiology, is considered a risk factor that may anticipate the subsequent development of vulvodynia (14).

Neurobiological studies report an increased nerve fiber density in the vulvar vestibule (15), a lower pain threshold in the urogenital area (5), an increased central pain sensitivity (16), and a dysregulation of endogenous central pain modulatory systems (17) in women suffering from vulvodynia. A genetic predisposition to vulvodynia is suggested, involving gene polymorphisms that could promote an exaggerated inflammatory response, increase the risk of vulvar infections, modify hormonal susceptibility to contraceptives, and alter

Fig. 1 - Pathophysiology of vulvodynia.



the endogenous modulation of pain (1,18). Even if literature is controversial, *inflammatory* mechanisms such as increased vestibular mast cells and reduced systemic natural killer cells may cause a central sensitization that persists after the resolution of acute vulvar infections or trauma (19). *Hormonal imbalances*, namely low estrogenic and androgenic levels due to reproductive conditions (lactation, hypothalamic amenorrhea, postmenopause) or hormonal contraceptives may alter urogenital innervation and vestibular trophism (20). *Pelvic floor muscle dysfunctions*, including hypertonicity, poor muscle control, hypersensitivity, and altered contractility (21), are associated with vulvodynia, but whether they are related to the pathogenesis of vulvodynia or are the result of pain remains unclear (5).

As pain is a complex experience, the psychosocial dimension is involved alongside the biological factors in determining the sensitivity to pain (1). Studies show that mood disorders, such as depression, anxiety, pain catastrophizing, and post-traumatic stress disorder, are associated with vulvodynia (4). Childhood maltreatment (22), stressors, and traumatic sexual experiences are other risk factors, while positive relationship factors such as intimacy, sexual communication, and affection have a protective effect (5).

Diagnosis

The diagnostic approach to vulvodynia requires a detailed *medical history*, exploring the characteristics and timing of pain, as well as previous urogynecological diagnosis and treatments (5). Women should be asked not only for vulvar pain but also for other symptom descriptors such as discomfort, irritation, itching, stabbing, and even sharp or pin sensations (5). The diagnosis is supported by the presence of comorbid chronic overlapping pain conditions (Tab. I), psychological symptoms, and relationship factors (3-5). Even the emotional and sexual burden should be discussed (5).

Pelvic examination is fundamental to support the diagnosis and differentiate vulvodynia from other vulvar conditions such as vulvovaginal infections, inflammatory dermatological disorders, vulvar cancer, and genitourinary syndrome of menopause (2,5). The appearance of external genitalia is first evaluated, followed by the cotton swab test to assess sensitivity at the vestibule, labia, and hymenal remnants (23). If possible, gentle vaginal examinations with a speculum allow the assessment of vaginal wall and vaginal secretions, collecting specimens of any vaginal discharges if needed (23). Pelvic floor muscle tenderness should be evaluated as well (24).

Management

The treatment of vulvodynia requires a multidimensional and tailored approach (1,25). According to some authors, a three-step treatment may be considered (26). The first step includes topical and oral medications, vulvar care recommendations, adequate diet, pelvic floor physiotherapy, and cognitive behavioral and psychosexual therapy. The second step includes radiofrequency, neuromodulation, and neurostimulation techniques. The third step is the surgical approach, such as vestibulectomy. However, evidence on the efficacy

TABLE II - Evidence-based management of vulvodynia (5,25)

Class of treatment	
Education	Avoiding irritants, promoting urogynecological health, neurobiological knowledge
Pharmacologic therapy (anti-nociceptive, neuromodulating, anti-inflammatory purposes)	Topical creams: <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaine 2-5% • Amitriptyline 2% (vaginal) • Gabapentin • Diazepam (vaginal) • Corticosteroids • Estrogen • Combined estrogen and testosterone Injectables: <ul style="list-style-type: none"> • Botulinum toxin A • Enoxaparin (future studies needed) • Anesthetic agents for multilevel nerve blockade Tricyclic antidepressants: <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptyline Anticonvulsants: <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin • Pregabalin • Lamotrigine Future immune-targeting therapies
Physical therapy	Pelvic floor physical therapy (manual, dilators, and insertion techniques) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) Transcranial direct-current stimulation Electromyographic (EMG) biofeedback Radiofrequency
Psychosocial interventions	Cognitive behavioral therapy Pain management Sex therapy and psychoeducation
Surgery	Vestibulectomy (full or posterior)

of these treatments is insufficient, and placebo has been proven as being effective as any medication for vulvodynia (27). According to numerous evidence-based guidelines, patients' education in neurobiology is an emerging strategy in the management of chronic pain, since a better understanding of their condition allows them to change their maladaptive perception of pain (1,28). Table II summarizes the main evidence-based treatments for vulvodynia.

Clinical case

A training program was designed for a 24-year-old girl, who carried it out for a period of 16 weeks between September 2022 and December 2022.

The subject reported her clinical history, specifying that she had already begun to feel “abnormal down there” at the age of 18, but she has been formally diagnosed with vulvodynia only at the age of 22. This girl could not afford specific advised treatments such as transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) due to time constraints and economic difficulties during COVID pandemic and waited for seeking other professional help. Her personal history was characterized by suffering from an eating disorder. Although in September 2022 the situation was not as critical as it was when she was 18, the girl still reported some dysfunctional habits. She was aware that having excessive control over food quantity and quality was an unfair behavior leading to some episodes of binge eating, immediately followed by fasting. Indeed, guilt and fear of gaining excess weight were constant companions of this girl. In 2021, she followed a well-balanced diet with nutritional supervision and was able to gain a little weight; however, she then lost weight again. Before starting the training program, she weighed 43.5 kg and had a body mass index (BMI) of 16.5 kg/m² (severely underweight).

The main goal of the training program was to increase muscle mass, especially in the lower limbs. For this reason, the weekly program included three individual sessions per week of about 60-75 minutes, two mainly for lower limbs and the third one for the upper body, with a work for the abdominals at the end of the session in each workout. The choice of the exercises and the methodology were crucial. The decision was made to avoid exercises with few repetitions and high intensity, but it was proposed to remain always in a range of repetitions between 8 and 15. In addition, in the warm-up (treadmill for 15 minutes), the girl was told to maintain a speed that allowed her to walk. As for the abdominals, she exercised always in isometry (plank and side plank) to avoid more risky contraction movements.

This training program had a true positive emotional impact. The girl showed resourcefulness and was highly motivated to carry out the various sessions from the start, and especially after the first physical changes that significantly improved her self-esteem.

The program was positive for the girl in several aspects. First, she gained weight from a starting value of 43.5 kg to a final value of 48 kg (BMI 18.4 kg/m²). In addition, she improved her psychological well-being, food habits, and general physical wellness. Lastly, her ob/gyn confirmed a significant improvement of vulvodynia symptoms and less pelvic floor abnormalities (trigger points and contraction) in subsequent follow-up.

In conclusion, the present clinical case suggests that a gap should be filled in the literature about the relationship between vulvodynia and physical activity, especially when eating disorders and other body image issues can be documented. However, our experience is limited to the outcome of only one patient following a specific training program. Taking into account that vulvodynia is the result of various trigger factors potentially overlapping with weight and lifestyle habits according to an individual variance, further clinical observations are needed.

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.
Authors contribution: All authors contributed equally to this manuscript.

References

1. Torres-Cueco R, Nohales-Alfonso F. Vulvodynia—it is time to accept a new understanding from a neurobiological perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12):6639. [CrossRef PubMed](#)
2. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, et al; Consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women’s Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):745-751. [CrossRef PubMed](#)
3. Reed BD, Harlow SD, Sen A, Edwards RM, Chen D, Haefner HK. Relationship between vulvodynia and chronic comorbid pain conditions. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):145-151. [CrossRef PubMed](#)
4. Khandker M, Brady SS, Vitonis AF, Macle hose RF, Stewart EG, Harlow BL. The influence of depression and anxiety on risk of adult onset vulvodynia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(10):1445-1451. [CrossRef PubMed](#)
5. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):36. [CrossRef PubMed](#)
6. Bornstein J, Preti M, Simon JA, et al; International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women’s Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). Descriptors of vulvodynia: a multisocietal definition consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(2):161-163. [CrossRef PubMed](#)
7. Nguyen RH, Turner RM, Rydell SA, Macle hose RF, Harlow BL. Perceived stereotyping and seeking care for chronic vulvar pain. *Pain Med*. 2013;14(10):1461-1467. [CrossRef PubMed](#)
8. Harlow BL, Kunitz CG, Nguyen RH, Rydell SA, Turner RM, MacLe hose RF. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(1):40.e1-40.e8. [CrossRef PubMed](#)
9. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc (1972)*. 2003;58(2):82-88. [PubMed](#)
10. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J. Prevalence of vulvodynia and risk factors for the condition in Portugal. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;127(3):283-287. [CrossRef PubMed](#)
11. Gómez I, Coronado PJ, Martín CM, Alonso R, Guisasaola-Campa FJ. Study on the prevalence and factors associated to vulvodynia in Spain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:121-124. [CrossRef PubMed](#)
12. Mitchell KR, Mercer CH, Ploubidis GB, et al. Sexual function in Britain: findings from the third National Survey of Sexual



- Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet*. 2013;382(9907): 1817-1829. [CrossRef PubMed](#)
13. Pathak D, Agrawal S, Dhali TK. Prevalences of and risk factors for vulvar diseases in Nepal: a hospital-based study. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):161-167. [CrossRef PubMed](#)
 14. Reed BD, Payne CM, Harlow SD, Legocki LJ, Haefner HK, Sen A. Urogenital symptoms and pain history as precursors of vulvodynia: a longitudinal study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(11):1139-1143. [CrossRef PubMed](#)
 15. Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. *Br J Dermatol*. 2003;148(5):1021-1027. [CrossRef PubMed](#)
 16. Giesecke J, Reed BD, Haefner HK, Giesecke T, Clauw DJ, Gracely RH. Quantitative sensory testing in vulvodynia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):126-133. [CrossRef PubMed](#)
 17. Hampson JP, Reed BD, Clauw DJ, et al. Augmented central pain processing in vulvodynia. *J Pain*. 2013;14(6):579-589. [CrossRef PubMed](#)
 18. Lev-Sagie A, Prus D, Linhares IM, Lavy Y, Ledger WJ, Witkin SS. Polymorphism in a gene coding for the inflammasome component NALP3 and recurrent vulvovaginal candidiasis in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):303.e1-303.e6. [CrossRef PubMed](#)
 19. Chalmers KJ, Madden VJ, Hutchinson MR, Moseley GL. Local and systemic inflammation in localized, provoked vestibulodynia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):337-347. [CrossRef PubMed](#)
 20. Ting AY, Blacklock AD, Smith PG. Estrogen regulates vaginal sensory and autonomic nerve density in the rat. *Biol Reprod*. 2004;71(4):1397-1404. [CrossRef PubMed](#)
 21. Morin M, Binik YM, Bourbonnais D, Khalifé S, Ouellet S, Bergeron S. Heightened pelvic floor muscle tone and altered contractility in women with provoked vestibulodynia. *J Sex Med*. 2017;14(4):592-600. [CrossRef PubMed](#)
 22. Khandker M, Brady SS, Stewart EG, Harlow BL. Is chronic stress during childhood associated with adult-onset vulvodynia? *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(8):649-656. [CrossRef PubMed](#)
 23. Stenson AL. Vulvodynia: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(3):493-508. [CrossRef PubMed](#)
 24. Meister MR, Sutcliffe S, Ghetti C, et al. Development of a standardized, reproducible screening examination for assessment of pelvic floor myofascial pain. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(3):255.e1-255.e9. [CrossRef PubMed](#)
 25. Santangelo G, Ruggiero G, Murina F, et al. Vulvodynia: a practical guide in treatment strategies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;ijgo.14815. [CrossRef PubMed](#)
 26. De Andres J, Sanchis-Lopez N, Asensio-Samper JM, et al. Vulvodynia—an evidence-based literature review and proposed treatment algorithm. *Pain Pract*. 2016;16(2): 204-236. [CrossRef PubMed](#)
 27. Miranda Varella Pereira G, Soriano Marcolino M, Silveira Nogueira Reis Z, Vale de Castro Monteiro M. A systematic review of drug treatment of vulvodynia: evidence of a strong placebo effect. *BJOG*. 2018;125(10):1216-1224. [CrossRef PubMed](#)
 28. Watson JA, Ryan CG, Cooper L, et al. Pain neuroscience education for adults with chronic musculoskeletal pain: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2019;20(10):1140.e1-1140.e22. [CrossRef PubMed](#)

Early access secondo la legge 648: una review per il clinico

Valentina Drago, Federica Giuffrida

SCF Market Access & Regulatory Affairs, Catania - Italy

Early access according to Law 648: a review for the clinician

Law 648 has been introduced in Italy in 1996. It allows early access and off label use of novel drugs that fulfill important unmet medical needs. Despite being live for almost twenty years, there are still several areas where the clinician does not have sufficient confidence for a proper use of the opportunities created by Law 648. In this review we describe the main points that a clinician should be aware of when demanding permission to use new drugs according to law 648. Roles and responsibilities of the prescribing centers and the individual physicians are illustrated and discussed in a Q&A format that clarifies some of the more complex scenarios that a physician may face in the use of Law 648. This should help the clinicians in fostering a proper use of this important pathway for early access of novel, innovative drugs in Italy.

Keywords: Informed consent, Early access, Law 648, Off-label

Introduzione

Il settore farmaceutico è caratterizzato da un tasso di innovazione in grado di cambiare velocemente il panorama terapeutico, ma purtroppo tale dinamismo non riguarda anche i tempi di accesso. Infatti, il lasso di tempo dall'autorizzazione di un nuovo medicinale alla sua effettiva disponibilità sul mercato è spesso dilatato, e ciò rischia a volte di rendere la terapia non più innovativa.

L'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) ha presentato i dati del Patients W.A.I.T. (*Waiting to Access Innovative Therapies*), analisi condotta al fine di valutare i tempi di accesso dei medicinali nei singoli Stati europei, nel periodo 2018-2021. I dati ottenuti dimostrano una forte variabilità nei tempi di accesso tra i vari Paesi europei, intesi come i tempi che intercorrono dall'autorizzazione all'immissione in commercio (A.I.C.) all'accesso al paziente, risultando in media di 517 giorni (1).

È quindi evidente che il *time-to-market* è un problema che riguarda, anche se in misura differente, tutti i Paesi europei, ed è per questo che le Autorità Regolatorie hanno messo in atto degli strumenti regolatori di *early access*, finalizzati non tanto ad accelerare, quanto ad anticipare l'accesso sul mercato di determinati medicinali che rispondono a importanti *unmet medical needs*, letteralmente "bisogni terapeutici non soddisfatti".

Si tratta quindi di particolari processi regolatori finalizzati a rendere disponibile ai pazienti una terapia che possa rappresentare una speranza di cura per patologie orfane di trattamento o che presentano terapie non risolutive. Tale situazione può riguardare:

- malattie rare e orfane di cura;
- pazienti *non-responder*;
- pazienti in pericolo di vita;
- patologie oncologiche in stadio avanzato, prive di farmaci specifici.

In Italia, diversi sono i meccanismi di *early access* applicabili, con differenti peculiarità ma con un comune obiettivo: rendere disponibile il farmaco prima del termine del canonico processo autorizzativo. Accanto all'accesso precoce, un altro strumento a cui si ricorre, in assenza di alternative terapeutiche, è l'uso *off-label*, che si riferisce all'uso di un farmaco al di fuori della scheda tecnica approvata.

In questo contesto, la legge 648/96 rappresenta lo strumento più "ambito", in quanto prevede la possibilità di accedere al farmaco *off-label* o non ancora approvato a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

L'obiettivo di questa *review* è di esplorare le caratteristiche della legge 648/96, identificando criteri e modalità di richiesta, incluse le responsabilità del richiedente.

Perché si ricorre alla legge 648/96?

Le legge del 23 dicembre 1996 n. 648 (2) è contemporaneamente uno strumento di *early access*, vale a dire di accesso precoce, che di utilizzo *off-label*, due percorsi con un unico scopo: permettere l'erogazione di determinati medicinali privi della specifica indicazione, a carico del SSN, che rispondono a importanti *unmet medical needs* e che possono

Received: December 19, 2023

Accepted: December 19, 2023

Published online: December 29, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Drago, PharmD, PhD
SCF Market Access & Regulatory Affairs
Via del Bosco, 222-Catania - Italy
valentinadrigo@essecieffe.it



quindi rappresentare una speranza di cura per patologie prive di una valida alternativa terapeutica.

L'erogazione ai sensi della legge 648/96 permette l'inserimento del farmaco all'interno della lista dedicata (la lista 648/96) e la sua erogazione a carico del SSN su tutto il territorio nazionale.

L'inserimento in lista 648/96 è però subordinato al parere positivo dell'AIFA, che ha il compito di valutare le richieste avanzate e di determinarne l'approvazione, a cui segue un provvedimento *ad hoc* dell'Agenzia e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale. I medicinali rimangono inseriti in lista fino al permanere delle condizioni che ne hanno determinato l'inserimento e, in ogni caso, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

Quali sono i requisiti che il medicinale deve possedere per avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96?

Per poter avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96 e quindi poter utilizzare il farmaco a carico del SSN, è prima di tutto necessario che il medicinale risponda a determinati requisiti.

In assenza di una valida alternativa terapeutica, è possibile richiedere l'inserimento in lista 648/96 per prodotti medicinali che soddisfino uno dei seguenti criteri:

- medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia;
- medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica, che presentano dati provenienti da studi conclusi, almeno di fase II;
- medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

In realtà, grazie all'articolo 3 della legge 79/2014 (3), è possibile avanzare una richiesta di inserimento in lista 648/96 anche in presenza di un'alternativa terapeutica per medicinali autorizzati e utilizzati per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

Chi può avanzare la richiesta e come?

La richiesta può essere avanzata da clinici, associazioni di pazienti, società scientifiche, aziende sanitarie/ospedaliere e università. L'inclusione dei medicinali nell'elenco può avvenire anche su indicazione di AIFA. Rimangono di fatto escluse le aziende farmaceutiche.

Il richiedente deve compilare il dossier dedicato, disponibile nella sua versione aggiornata del 22 marzo 2021, sul sito istituzionale di AIFA (4) (dove è possibile anche visionare l'elenco dei farmaci in 648/96, costantemente aggiornato), e trasmetterlo esclusivamente per via telematica all'indirizzo dedicato 648.fondo5@aifa.gov.it. (Fig. 1)

Il modulo deve essere compilato su carta intestata del richiedente e debitamente datato e firmato; la richiesta può essere firmata anche da più di un richiedente.

Nel caso di accoglimento della richiesta di inserimento in elenco 648/96 da parte di AIFA, la pubblicazione della relativa Determina in Gazzetta Ufficiale sancisce la possibilità di utilizzare il prodotto medicinale su tutto il territorio nazionale da parte di tutti gli specialisti interessati, alle condizioni specificate in Determina:

- indicazioni terapeutiche approvate ai sensi della legge 648/96;
- criteri di inclusione e di esclusione della popolazione di pazienti interessata al trattamento;
- periodo di prescrizione a totale carico del SSN;
- piano terapeutico;
- monitoraggio clinico;
- altre condizioni da osservare.

Il dossier presenta una struttura organizzata in 11 sezioni, che devono essere obbligatoriamente compilate, da dove si deve evincere il razionale scientifico alla base della richiesta, che tenga conto della gravità della patologia e dell'assenza di valide alternative terapeutiche, e i dati a supporto di tale richiesta, derivanti dalla letteratura scientifica o da studi clinici in corso, almeno con fase II conclusa.

Un aspetto fondamentale che è stato introdotto con l'aggiornamento del modulo a oggi in vigore, e che rappresenta una *conditio sine qua non*, è che il richiedente deve preventivamente chiedere all'azienda farmaceutica proprietaria del medicinale in oggetto la disponibilità a concedere gratuitamente il prodotto ai sensi del Decreto Ministeriale del 7 settembre 2017, attraverso quindi la procedura dell'"uso compassionevole" o "nominale" (5). Inoltre, è obbligatorio che le comunicazioni intercorse tra richiedente e azienda farmaceutica vengano allegare al dossier di richiesta.

AIFA richiede anche di fornire informazioni sul prezzo del medicinale e una stima del costo del farmaco per confezione, eventuale ciclo di trattamento e costo annuo, necessarie per stimare la spesa a carico del SSN; per tale motivo è importante identificare la popolazione a cui si fa riferimento, indicando criteri di esclusione e numerosità della *target population*, così come le caratteristiche del piano terapeutico da applicare. Quest'ultimo rappresenta un documento necessario per la prescrizione del farmaco.

Quali sono gli adempimenti dei centri prescrittori?

Per ciascun paziente trattato con un farmaco in lista 648/96, devono essere trasmessi all'AIFA e all'Assessorato alla Salute della Regione di competenza i seguenti dati:

- Età e sesso
- Data d'inizio del trattamento
- Decorso clinico secondo i parametri individuati nel provvedimento di inserimento
- Eventi avversi
- Data e causa dell'eventuale interruzione del trattamento
- Data dell'eventuale conclusione del piano terapeutico

Inoltre, all'Assessorato alla Salute devono essere trasmessi anche i dati relativi alla spesa derivante dai medicinali

DOSSIER DI RICHIESTA INSERIMENTO MEDICINALE AI SENSI DELLA LEGGE 648/96
<p>Medicinale <i>Indicare principio attivo e denominazione medicinale</i></p>
<p>Indicazione terapeutica per la quale si richiede l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96 <i>Indicare indicazione terapeutica in maniera dettagliata</i></p>
<p>Stato autorizzativo del medicinale in Italia e all'estero <i>Indicare se il medicinale è autorizzato in Italia o all'Estero e in caso affermativo indicare la tipologia di autorizzazione e le relative indicazioni terapeutiche. Indicare anche l'azienda produttrice o fornitrice</i></p>
<p>Regime di rimborsabilità del medicinale in Italia <i>Indicare la classe di rimborsabilità del medicinale (H, C, Cnn...)</i></p>
<p>Malattia Rara <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO <i>Indicare se la malattia per cui si sta richiedendo l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96 è rara. Per malattie rare si intendono tutte le malattie con una prevalenza inferiore a 5 casi ogni 10.000, ai sensi del Regolamento CE n. 141/2000</i></p>
<p>Farmaco orfano per l'indicazione. <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO Se SI, "Numero di designazione del medicinale orfano":</p>
<p>Farmaco orfano per un'indicazione differente da quella proposta <input type="checkbox"/>SI <input type="checkbox"/>NO</p>
<p>Richiedente e struttura di appartenenza <i>Indicare il nome del richiedente insieme a recapito telefonico e mail. La richiesta può essere presentata da clinici, associazioni di pazienti, società scientifiche, Aziende Sanitarie/ospedaliere, Università</i></p>
<p>Disponibilità dell'Azienda farmaceutica a fornire gratuitamente il medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017 <i>Richiedere preventivamente all'azienda farmaceutica la possibilità di fornitura del medicinale ai sensi del D.M. 7 settembre 2017, sia nell'ambito di un programma di uso compassionevole sia per uso nominale, e riportare la risposta fornita dall'azienda. Deve essere allegata alla richiesta la comunicazione intercorsa con l'azienda farmaceutica. Tale informazione deve essere fornita obbligatoriamente all'atto della presentazione di domanda di inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96</i></p>
<p>Relazione di carattere scientifico sulla patologia <i>Descrizione della patologia che ne rappresenti la gravità e l'assenza di una valida alternativa terapeutica, identificando la popolazione eleggibile al trattamento proposto</i></p>
<p>Disponibilità di alternative terapeutiche autorizzate in Italia per la medesima indicazione <i>Indicare eventuali alternative terapeutiche autorizzate e rimborsate in Italia, incluse alternative rimborsate mediante l'inserimento negli elenchi ai sensi della legge 648/96. Nel caso della presenza di alternative terapeutiche, riportare le motivazioni che giustificano il place in therapy del trattamento proposto rispetto alle altre terapie disponibili e autorizzate. Inoltre, indicare se l'inserimento è legato a motivazioni di economicità come previsto dall'art. 3 della legge 79/2014</i></p>
<p>Razionale a supporto del trattamento proposto <i>Fornire il razionale e i dati clinici disponibili a supporto della richiesta. Inserire un summary che descriva in maniera complessiva e sintetica le evidenze disponibili e poi descrivere individualmente gli studi di fase II o III, pubblicati, indicando per ciascuno di essi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • criteri di eleggibilità e di esclusione • disegno di studio e trattamento • numerosità dei pazienti nello studio • endpoint • risultati
<p>Piano terapeutico <i>Indicare dosaggio, durata della terapia, criteri di inclusione, criteri di esclusione e parametri di monitoraggio clinico nel corso del trattamento proposto</i></p>
<p>Informazioni concernenti sperimentazioni cliniche ancora in corso per l'indicazione proposta <i>Indicare se sono in corso studi clinici per l'indicazione proposta. Indicare anche ulteriori studi in corso pertinenti per l'indicazione che prevedano l'impiego anche di altri farmaci</i></p>
<p>Stima del numero di pazienti che potrebbero usufruire del trattamento sul territorio nazionale <i>Indicare la stima della popolazione attesa in Italia su base annuale</i></p>
<p>Stima di spesa per il trattamento proposto <i>Fornire le seguenti informazioni:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Executive Summary 2. Costo del farmaco per confezione e per ciclo di trattamento in base alla posologia proposta 3. Costo annuo previsto per paziente 4. Costo totale previsto a carico del SSN su base annuale 5. Stima impatto SSN rispetto ad alternative già disponibili o a medicinali autorizzati in Italia per la medesima indicazione

Fig. 1 - Dossier di richiesta inserimento di un medicinale ai sensi della legge 648/96.

inseriti nell'elenco 648/96, che a sua volta li comunicherà all'AIFA ogni tre mesi.

La mancata ricezione dei dati comporterà una rivalutazione dell'opportunità di mantenere il medicinale all'interno della lista.

E' necessario un consenso informato?

L'erogazione del farmaco in lista 648/96 è subordinata alla presenza e alla firma del consenso informato che riveste un ruolo fondamentale in questa procedura: informare il paziente sui rischi e sui benefici del trattamento (rendendolo consapevole dell'incompletezza dei dati relativi alla sicurezza e all'efficacia del farmaco), che, firmando il consenso informato, li accetta.

Il consenso informato è comunque necessario ogni volta in cui si ricorra all'uso *off-label*, che non è confinato ai farmaci autorizzati ai sensi della legge 648/96. Infatti, quest'ultima ne sancisce l'erogazione a carico del SSN.

È comunque possibile ricorrere all'uso di un farmaco per un'indicazione diversa da quella approvata secondo la legge 94/98 (art. 3, comma 2, ex legge Di Bella) (6), ma, in questo caso, l'erogazione è a carico del paziente o della struttura sanitaria, in caso di ricovero. Inoltre, a differenza della legge 648/96, che prevede l'erogazione dei medicinali inclusi in elenco per tutti i pazienti eleggibili, in questo caso l'uso *off-label* è su base nominale, da praticarsi solo per il singolo paziente identificato.

In ogni caso il medico e il paziente assumono due ruoli fondamentali: da un lato il medico si assume la responsabilità che quel determinato utilizzo presenti un rapporto rischio-beneficio accettabile, a fronte di evidenze scientifiche non sempre robuste; dall'altro, il paziente si assume la responsabilità di accettare il trattamento anche se privo di autorizzazione.

AIFA non fa riferimento a uno specifico modello di consenso informato che si deve seguire nell'ambito della legge 648/96; in generale, si dovrebbe tenere conto di quanto previsto dalle "linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche", messe a disposizione dal Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici (7). Il documento fornisce indicazioni utili sulla modalità di raccolta del consenso informato tali da rendere il paziente libero e informato, attraverso un'informazione chiara e di facile comprensione, evitando il ricorso a un linguaggio tecnico. L'obiettivo è di rendere consapevole il paziente su due aspetti fondamentali: tipologia di intervento ed eventuali rischi attesi e inattesi.

Come riportato dal documento di indirizzo, i requisiti fondamentali del consenso informato sono:

- l'offerta di un'informazione circostanziata da parte del personale di ricerca;
- la cura della relazione tra personale di ricerca e potenziale partecipante;
- la comprensione dell'informazione;
- la libertà decisionale e la capacità decisionale.

Inoltre, all'interno del documento è possibile trovare degli esempi di modulo di consenso informato, costruiti sulla base della tipologia di pazienti a cui ci si deve riferire, che risultano essere utili come Linee Guida, anche se riferiti alla conduzione di sperimentazioni cliniche.

La redazione del dossier per l'inserimento in elenco 648/96 richiede la valutazione di diversi aspetti. Il medico richiedente è tenuto a fare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio, perché sua è la responsabilità dell'uso *off-label*.

Quali sono i punti chiave per il clinico?

I punti cardine che il richiedente deve attenzionare quando si parla di legge 648/96 sono:

- assenza di alternative terapeutiche;
- gravità della patologia per la quale si richiede l'inserimento in elenco;
- se il farmaco è ancora oggetto di sperimentazione clinica, questo deve aver concluso almeno gli studi di fase II;
- firma del consenso informato da parte del paziente;
- trasmissione all'AIFA dei dati sui pazienti trattati;
- prova della richiesta preliminare di disponibilità dell'azienda titolare dell'A.I.C. a concedere l'uso compassionevole del prodotto;
- identificazione del numero di pazienti che trarrebbero beneficio dall'uso del farmaco su tutto il territorio italiano.

La possibilità di ricorrere a farmaci *off-label* o ancora in corso di sperimentazione clinica, attraverso la legge 648/96, rappresenta un prezioso strumento regolatorio per fare fronte a particolari e importanti *unmet needs*, che in alternativa non potrebbero essere affrontati. Ci sono però degli aspetti procedurali che potrebbero essere migliorati, come la possibilità di rendere pubblici i dati di utilizzo e di monitoraggio dei farmaci in lista e la necessità di stabilire la tempistica di valutazione da parte di AIFA, perché in queste particolari situazioni il fattore "tempo" riveste un ruolo fondamentale.

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.

Bibliografia

1. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. 2023. [Online](#) (Accessed December 2023)
2. Legge 23 dicembre 1996, n. 648, Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536. GU Serie Generale n.300 del 23-12-1996. [Online](#) (Accessed December 2023)
3. Legge 16 maggio 2014, n. 79, Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36. GU Serie Generale n.115 del 20-05-2014. [Online](#) (Accessed December 2023)
4. Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA). Legge 648/1996. [Online](#) (Accessed December 2023)
5. Decreto 7 settembre 2017. GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017. [Online](#) (Accessed December 2023)
6. Testo coordinato del Decreto-Legge 17 febbraio 1998, n. 23. (GU Serie Generale n.105 del 08-05-1998). [Online](#) (Accessed December 2023)
7. Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA). Centro di Coordinamento Nazionale dei Comitati Etici, 2020 Linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche. [Online](#) (Accessed December 2023)



AboutOpen

www.aboutscience.eu

ISSN 2465-2628

