

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, Créteil Intercommunity Hospital | Créteil, 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 Università 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
More Than Access Srl | 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. 11 is published in 2024
Reg. Trib. Milano, 306 - 4/11/2015

- 1 A case of exaggerated placental site treated with hysteroscopy**
Stefano Calzolari, Chiara Comito, Karin Louise Andresson, Giovanna Giarrè, Gianluigi Taddei, Valeria Dubini
- 4 After 100 years of life, is there an insulin crisis? The problem of insulin costs and the opportunity of biosimilar insulins**
Domenico Cucinotta, Annalisa Giandalia, Giuseppina T. Russo
- 8 Environmental sustainability in ophthalmology**
Vittorio Capuano
- 10 Follow-up of breast cancer: why is it necessary to start a Consensus in 2024?**
Stefania Gori, Alberto Zambelli, Catia Angiolini, Antonella Ferro, Fiorenza De Rose, Alessandra Fabi, Giuseppe Azzarello, Giuseppe Bogina, Maurizio Cancian, Matteo Valerio, Michela Cinquini, Fabrizio Nicolis, Giovanni Pappagallo
- 18 Fournier's gangrene wounds successfully healed with High pbserum enzymes: a case report**
Eugenia Paris, Jorge López-Berroa
- 21 Economic evaluation of two therapeutic sequences in the first-line treatment of moderate to severe active ulcerative rectocolitis in Italy**
Patrizio Armeni, Elena Compagnucci, Gionata Fiorino, Vincenzo Lolli, Grazia Mazzone, Ambrogio Orlando, Mariabeatrice Principi, Roberto Ravasio, Fernando Rizzello, Edoardo Vincenzo Savarino, Francesca Tombari
- 30 Vitreoretinal interface disorders**
Marco Pastore, Antonio Gemito, Daniele Tognetto
- 37 Using the Nephrology Referral Form in Italian primary care to improve the care pathway of patients with anemia or other complications related to chronic kidney disease: survey findings**
Giuseppe Pompilio, Francesca Pia Chiara Leone, Marco Gulli, Davide Integlia
- 42 Innovation in the management of the breast cancer patient pathway: from correct identification to target therapies. Perspectives, opportunities and insights**
Vincenzo Adamo, Mario Airoidi, Gianni Amunni
- 48 Budget impact analysis of natalizumab biosimilar on pharmaceutical expenditure for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy**
Roberto Bergamaschi, Marco Capobianco, Roberto Ravasio
- 57 Training needs and educational sources of European musculoskeletal specialists: learning outcomes of the IBSA International Academy – MSK Modules**
Stefano Guerrasio, Ivan Saenz, Michele Fasola, Giuliana Villa
- 61 An Activity-Based Costing model applied to the management process of patients with migraine at IRCCS Mondino Foundation**
Luca Degli Esposti, Alessandro Tabarroni, Valentina Perrone, Luisa Gervasio, Alberto Pinelli, Grazia Sances
- 66 Pharmacovigilance in no profit clinical research. Requirements and challenges**
Celeste Cagnazzo, Veronica Franchina
- 69 First experiences of using the Dexcom ONE CGM system: results from a national survey on the perception of early adopters**
Andrea Boaretto, Dario Pitocco
- 77 Enhancing regulatory affairs in the market placing of new medical devices: how LLMs like ChatGPT may support and simplify processes**
Fabio Di Bello, Eliana Russo, Matteo Sartori
- 89 Hand hygiene for prevention and control of viral infections: the role of Amuchina Gel Xgerm**
Claudio Cermelli, Elisabetta Blasi, Alessandra Capezzone de Joannon, Maria Ilaria Roselli, Daniele Frollano, Michela Procaccini

A case of exaggerated placental site treated with hysteroscopy

Stefano Calzolari¹, Chiara Comito¹, Karin Louis Andersson¹, Giovanna Giarrè¹, Gian Luigi Taddei², Valeria Dubini¹

¹Regional Center of Excellence in Hysteroscopy, Palagi Hospital, Florence - Italy

²Department of Pathology, University of Florence, Florence - Italy

ABSTRACT

Exaggerated placental site (EPS) is a benign lesion that can occur in association with term pregnancy, ectopic pregnancy, molar pregnancy, intrauterine fetal death or miscarriage. The characteristics of EPS are described in several case reports and have been reported after major surgery such as hysterectomy. We describe the hysteroscopic characteristic of EPS associated with a spontaneous miscarriage. Hysteroscopic inspection of the uterine cavity revealed copious tissue with increased vascularization without signs of invasion. No cleavage was visualized between material and myometrium could be established during the resection procedure. 40 days after hysteroscopy the patient became pregnant. The pregnancy proceeded without complications and during the cesarean section no residual placenta-related abnormal site appearance was noted on inspection of the uterine wall. The hysteroscopic treatment could be considered feasible to preserve future fertility in young women in cases of suspect non-malignant trophoblastic disease.

Keywords: Fertility, Hysteroscopy, Miscarriage, Trophoblast

Introduction

Gestational trophoblastic disease (GTD) includes a heterogeneous group of lesions arising from an abnormal proliferation of the placental trophoblast neoplasm. It is divided into benign non-neoplastic trophoblastic lesions and gestational trophoblastic neoplasms. Exaggerated placental site (EPS) is a benign lesion characterized by exuberant infiltration of the myometrium by intermediate trophoblasts at the implantation site. EPS can occur in association with term pregnancy, ectopic pregnancy, molar pregnancy, intrauterine fetal death or miscarriage (1). The surgical treatment of miscarriage is prevalently dilation and curettage (D&C) but, in selected cases, hysteroscopic uterine evacuation of early pregnancy loss using tissue removal devices seems to be a safe and feasible procedure (2).

There have been only case report describing the presence of EPS but the use of hysteroscopic approach and characteristics has not yet been reported. We present a case of incidentally observed EPS in association with spontaneous miscarriage, accidentally discovered and subsequently treated with hysteroscopy.

Case report description

A 38-year-old woman, in good health, with a previous elective cesarean section for breech presentation, presented to our department in September 2020 with a diagnosis of miscarriage of 9 weeks gestation. Transvaginal ultrasound showed an intrauterine gestational sac with a visible embryo without cardiac activity (crown rump length [CRL] corresponding to 9 weeks of pregnancy). In consideration of the patient's request for cytogenetic examination we decided to employ the use of the hysteroscope to enhance visualization for sampling after informed counselling. After 10 days of ultrasound diagnosis the patient underwent the hysteroscopic procedure in an inpatient setting under conscious sedation (Fig. 1). Hysteroscopy was performed with a 26 Fr resectoscope supplied with a 4 mm bipolar loop electrode connected to Olympus Versapoint Generator. Saline solution was used as distension medium. Surgery was completed in 60 minutes. Hysteroscopic inspection confirmed copious intracavitary material and no cleavage could be established between the material and myometrium. At the end of the procedure, the subendometrial glands were left intact to preserve the integrity of endometrium and the pregnancy rate. At the end of surgery, antiadhesive gel was applied to prevent adhesions; 120 g of endocavity tissue was collected. The estimated blood loss was 500 mL and the hysteroscopic fluid deficit was negative (1,400 mL). The patient was discharged on the first postoperative day.

The removed tissue was sent for histopathological examination. The histopathological exam described placental villi

Received: May 30, 2023

Accepted: December 13, 2023

Published online: January 11, 2024

Corresponding author:

Stefano Calzolari

stefano.calzolari@uslcentro.toscana.it



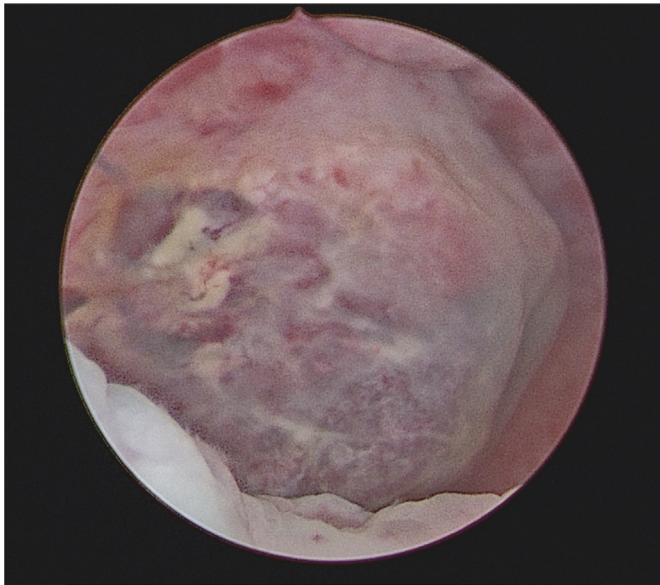


Fig. 1 - Hysteroscopic view of EPS. EPS = exaggerated placental site.

with cytotrophoblastic coating, and the presence of syncytial trophoblastic penetration into the myometrium suggested diagnosis of EPS. The pathologist suggests monitoring of human chorionic gonadotropin (hCG) due to suspected trophoblastic disease. The cytogenetic exam showed a trisomy 15.

Forty days after hysteroscopy, the patient had an hCG blood level of 1,258 mU/mL. In transvaginal ultrasound we found an intrauterine gestational sac with an embryo with cardiac activity; CRL measurement was 3.1 mm. The pregnancy proceeded regularly. The patient underwent an elective cesarean section 39 weeks due to the history of previous cesarean section. The baby was appropriate for gestational age with a normal pH after delivery. No placental afterbirth complications were noted. The histopathologic exam of placenta was normal.

Conclusion

EPS is a non-neoplastic trophoblastic lesion characterized by exuberant infiltration of the myometrium by trophoblasts at the implantation site. This lesion was first defined as syncytial endometritis, but the term 'Exaggerated Placental Site' is now commonly used. EPS may develop secondary to a normal pregnancy, miscarriage, cervical pregnancy or hydatidiform mole (1). The several reports describe the clinical course of EPS, including ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) findings or histopathological characteristics (3), but this case report is the first description of hysteroscopic findings of EPS.

In the present case we performed hysteroscopic surgery after miscarriage with detection of an unusual intracavitary topography and presentation of significant amount of gestational tissue. It has been shown that hysteroscopic approach is an effective routine and safe procedure based on the tissue

removal inside the uterus; Cholkeri-Singh et al (4) have shown that the detection of fetal chromosomes obtained from direct hysteroembryoscopic biopsies resulted in more accurate karyotyping with lower maternal cell contamination than those obtained from curettage material. Hysteroscopic evacuation of the uterine cavity may reduce the D&C complication such as uterine perforation and endometrial damage in order to preserve future fertility.

By performing the procedure under direct visualization focusing on the implantation site, we can obtain precise sampling of trophoblastic tissue. On hysteroscopic view the uterine wall demonstrates trophoblastic tissue present in all uterine wall with increased vascularization. No invasive signs were noted and during the hysteroscopic resection no cleavage was found between the material and myometrium. During surgery there was plentiful bleeding but without the need for further intervention of drugs. In order to preserve fertility, the subendometrial glands were left intact. We use hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion formation after complete evacuation of the uterine cavity. In the case report the presence of hCG 40 days after hysteroscopy alerted us to the possible presence of a malignant trophoblastic lesion as placental site trophoblastic tumors (PSTT) but elevated hCG was due to an early gestation.

Cytogenetic analysis showed trisomy 15. In literature we found other reports where GTD was associated with alteration of number of chromosomes. Trisomy 8, 13 or 21 was described with GTD (5, 6). In our case the pregnancy occurred after the hysteroscopy treatment and had a regular course. We were on alert for the possibility of bleeding after placenta delivery according to reports in literature. In fact EPS could lead to severe postpartum hemorrhage also with necessity of hysterectomy (1, 7). The cesarean section of our patient occurred without complications, confirming a complete removal of EPS with previous hysteroscopic treatment.

EPS is a rare trophoblastic lesion but in the suspicion of non-malignant trophoblastic disease, hysteroscopic treatment should be considered.

Hysteroscopy seems to be a safe and feasible procedure and could be considered in selected cases, such as in young women with desire of fertility preservation.

Disclosure

Conflict of interest: The authors have no financial or proprietary interest in the subject matter of this article.

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

References

1. Takebayashi A, Kimura F, Yamanaka A, et al. Exaggerated placental site, consisting of implantation site intermediate trophoblasts, causes massive postpartum uterine hemorrhage: case report and literature review. *Tohoku J Exp Med*. 2014 Sep;234(1):77-82. [CrossRef PubMed](#)
2. Catena U, D'Ippolito S, Campolo F, Dinoi G, Lanzone A, Scambia G. Hysteroembryoscopy and hysteroscopic uterine evacuation of early pregnancy loss: a feasible procedure in selected cases. *Facts Views Vis ObGyn*. 2022;14(2):193-197. [CrossRef PubMed](#)

3. Hasegawa T, Matsui K, Yamakawa Y, Ota S, Tateno M, Saito S. Exaggerated placental site reaction following an elective abortion. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(4 Pt 2):609-612. [CrossRef PubMed](#)
4. Cholkeri-Singh A, Zamfirova I, Miller CE. Increased fetal chromosome detection with the use of operative hysteroscopy during evacuation of products of conception for diagnosed miscarriage. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(1):160-165. [CrossRef PubMed](#)
5. Jauniaux E, Halder A, Partington C. A case of partial mole associated with trisomy 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan;11(1):62-64. [CrossRef PubMed](#)
6. Geisler JP, Mernitz CS, Hiatt AK, Geisler HE, Cudahy TJ. Trisomy 21 fetus co-existent with a partial molar pregnancy: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(3-4):149-150. [PubMed](#)
7. Liu G, Yuan B, Wang Y. Exaggerated placental site leading to postpartum hemorrhage: a case report. *J Reprod Med.* 2013 Sep-Oct;58(9-10):448-450. [PubMed](#)



After 100 years of life, is there an insulin crisis? The problem of insulin costs and the opportunity of biosimilar insulins

Annalisa Giandalia, Giuseppina T. Russo, Domenico Cucinotta

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina - Italy

ABSTRACT

Considering other pharmacological approaches, also in the field of insulin therapy, the use of biosimilar drugs instead of originators could help to reduce the worldwide increasing costs of its related disease, that is, diabetes mellitus (DM), and the subsequent risk of insulin underutilization. Available evidences clearly demonstrate that biosimilar efficacy and safety are superimposable to those of the originator insulin with lower expenditure; despite this, however, their underutilization persists both in Eastern and in Western countries. Specific, regional activities are needed in order to improve biosimilar insulin use and to contribute to a substantial reduction of the costs of DM.

Keywords: Biosimilar insulin, Diabetes mellitus, Insulin costs

The worldwide growing prevalence of diabetes mellitus (DM), especially Type 2 DM, is associated with a high prescription of insulin therapy, which strongly increases the economic costs of the disease (1). Not only everyone affected by Type 1 DM but also a large proportion of those suffering from Type 2 DM, that is, the large majority of all DM subjects, often must use insulin to control hyperglycemia and to prevent/treat diabetic complications (2). This happens despite the availability of new drugs for the treatment of Type 2 DM, such as those improving the activity of glucagon-like peptide 1 (GLP-1), that is, the dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the GLP-1 receptor agonists, and those reducing the renal glucose reabsorption by means of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. These new compounds have greatly enlarged the family of drugs that were traditionally prescribed for the treatment of this disease, mainly sulfonylureas and metformin, adding specific advantages in terms of cardiovascular and kidney protection (2). Despite these new opportunities, a large proportion of Type 2 DM subjects still need insulin, alone or in combination with the abovementioned drugs, to control hyperglycemia and this happens especially in those with long-standing DM, because of the progressive decline of beta-cell function and endogenous insulin production that is a feature of the disease (3).

Brief history of insulin therapy

Insulin was used for the first time in the treatment of a patient with DM a hundred years ago, that is, in 1922, by the Nobel laureate Frederick Banting and his collaborator Charles Best. Until 1980, it had been extracted from bovine and then from pork pancreas, whose insulin had only one amino acid difference from the human one, and then purified until the so-called “monocomponent insulins,” which are preparations without impurities, were obtained. In 1936 the first “lente” insulin, a product whose absorption was delayed by adding a basic protein and covering the need for about 12 hours, was obtained and called NPH (Neutral Protamine Hagedorn) and it is still in use. Successively, delaying of insulin absorption/activity was also obtained by adding zinc to the extractive hormone and transforming the physical state of the drug in the vial from solution to suspension, with more prolonged activity when more zinc was added (Semilente, Lente, and Ultralente insulins) (4). The stability of compounds containing regular, that is, unmodified, and prolonged insulin, both NPH and zinc-suspended, also gave the possibility of mixing them in the same syringe, either at the moment of the injection or in premixed preparations with different rapid/prolonged insulin ratios (5).

Insulin as a biological drug

In the late 1970s human insulin was synthesized by means of recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) techniques applied to some microorganisms and it became the first biological drug ever obtained, largely available and not expensive. Soon after, with the aim of improving its pharmacological

Received: November 20, 2023

Accepted: January 29, 2024

Published online: February 9, 2024

Corresponding author:

Prof. Domenico Cucinotta
domicocucinotta888@gmail.com



characteristics, some modifications were made to the original human molecule in order to obtain more rapid-acting products for prandial needs and more stable and prolonged drugs for basal insulinization; they were called insulin analogs. Actually, three different short-acting (Lispro, Aspart, and Glulisine), one ultrafast-acting (FiAsp), and four long-acting (Glargine U100, Detemir, Glargine U300, and Degludec) insulin analogs are available on the market, together with the recombinant human insulin (6).

The improved pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs, in comparison with human insulins, did not result in a better metabolic control as expressed by hemoglobin A1c (HbA1c) levels, but it reduced the risk of the most worrying complication of insulin therapy, that is, hypoglycemia, with lower blood glucose variability, and this explains why their use has rapidly increased in all the countries where they are available. Analogs, however, are even more expensive than human insulins; in the Italian market the price of analogs is two to three times greater than that of human insulins and the same usually happens in the international market (7). The global insulin market size was valued at \$18.73 billion in 2022 and is projected to grow from \$18.95 billion in 2023 to \$21.04 billion by 2030. It has registered a 5% decline during the pandemic year 2020, with a subsequent sharp increase in the following years 2021 and 2022 (7). Almost three-fourths of this market is represented by insulin analogs (8).

Taken together, both the increasing number of subjects treated with insulin and the growing prices of the drug explain what, especially in Western countries, has been claimed as the "Insulin Crisis," that is, a progressive and poorly sustainable escalation of the costs that national health systems pay for insulin or, in the case of private insurance companies as in the United States, a reduced coverage for this expenditure. In this latter case many patients autonomously reduce the daily insulin dose to save money, with catastrophic consequences in terms of quality and outcomes of diabetes care (7).

Biosimilars

In the field of chemical drugs a valid cost-saving instrument has been the substitution of the branded products

with the so-called "generic" ones, when the patent of the originator drug expires. The same can also be done in the field of biological drugs, as insulin analogs are, obtaining what are known as "biosimilars" (9). There are, however, some important differences between generic drugs, which usually are small chemical molecules with standard and predictable efficacy, and biosimilars, whose structure is much more complex and whose production is much more expensive. Since biosimilars are designed to match the structure, function, and clinical effects of an already licensed reference biological product, a head-to-head comparison with the reference/originator biologic drug and other quality attributes is required to demonstrate the biosimilarity of the proposed drug. Also, once demonstrated, the comparable analytical characterization and similarity of the biosimilar with originator needs to be followed by clinical evaluation and this requires specific clinical trials (10) (Fig. 1). Consequently, the biosimilar price is not so lower than that of the originator as it happens with the generic drugs; however, an approximately 25%-30% cost saving is common. If applied to the global insulin market, this could theoretically lead to about a \$4 billion saving.

Glargine U100 was the first insulin analog that lost its patent protection in 2015, followed in recent years by the rapid-acting analogs Lispro and Aspart; for all these insulins biosimilars are today available in the international market. Despite this, and despite the evidence of similar efficacy and safety with analogs (11), the biosimilar insulin market does not grow as it happened with the generic drugs or with other biosimilars. In England it has been estimated that from 2015 to 2018 the use of Glargine biosimilar generated only a minimal part (3.42%) of the potential savings (12).

In Italy biosimilars account for <20% of the total expenditure for insulins and there is no evidence of increase: from January 2022 to May 2023 this percentage has been substantially stable (13) (Fig. 2). In a large international survey concerning the utilization of long-acting insulin analogs and their biosimilar in some Asian countries, it has been shown that there is an increasing use of long-acting insulin analogs across all countries, while that of long-acting biosimilar insulins is very different: it is high in countries such as

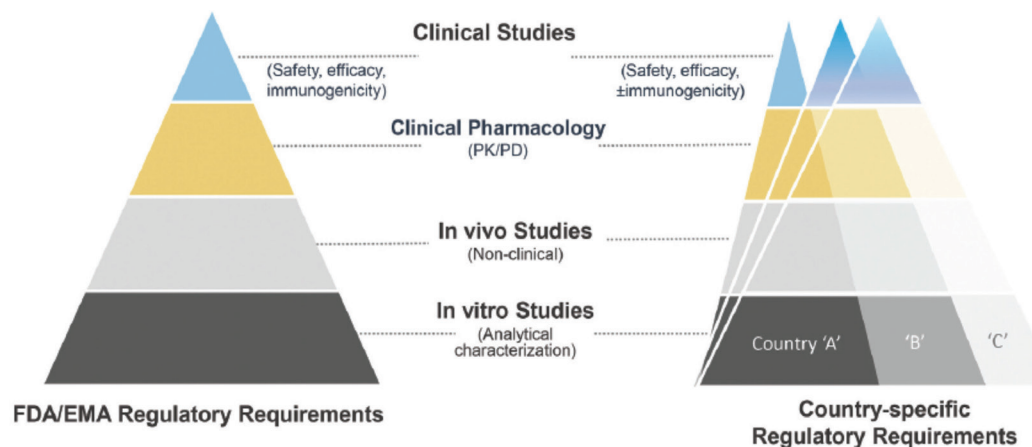


Fig. 1 - Biosimilar development steps (from Joshia et al (10)).

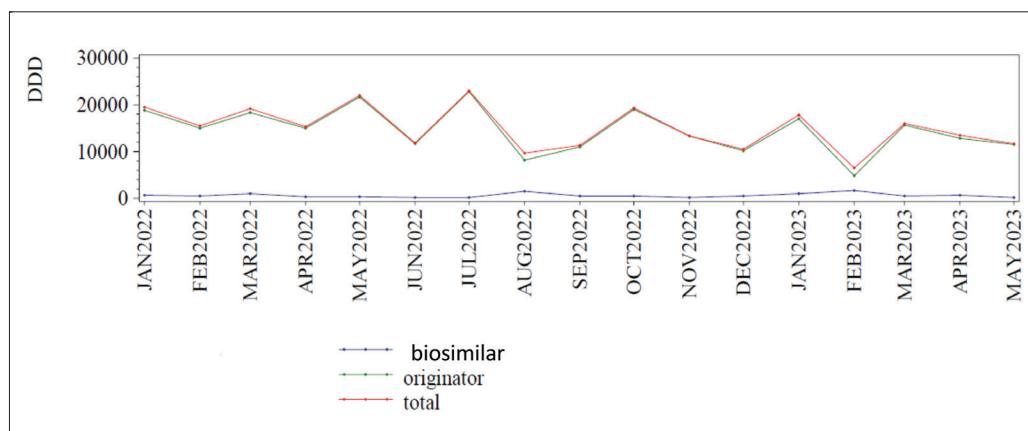


Fig. 2 - Global Italian market of biosimilar and originator insulins from January 2022 to May 2023. DDD = daily defined dose. From Agenzia Italiana del Farmaco (13).

Bangladesh, India, and Malaysia where they are produced, but it is low in other regions (Japan, Korea), perhaps because of the reduced price gain and the lack of local promotional activities. Accordingly, they suggest that implementation of these activities, both local production and stakeholder awareness, can help increase their use and the related beneficial effects (14).

Biosimilars and the “insulin crisis”

As a general rule, biosimilars are more expensive than generic drugs, because of the complexity of their molecules, the need for specific and highly qualified manufacturing skills, and even the small differences with the originator that require new clinical trials and revisions from local regulatory authorities, in order to assess that efficacy and safety are preserved. Consequently, their costs are not very different from that of the originators and the economic gain coming from their use is reduced, especially if compared with that of generic drugs. This doesn't, however, explain why in most countries utilization of other biosimilars, as those used in rheumatology, hematology, and oncology, is growing and it is much greater than that of the originators: local health policy rules concerning prescription and reimbursement can play a role, similar to attitudes and barriers in physicians and in patients who can be misinformed about safety and efficacy of biosimilar insulins (15).

It is evident that biosimilars can be a useful instrument to overcome the “insulin crisis” and to reduce the global expenditure for diabetes care all over the world (16). This means that their use must be encouraged with initiatives from health care authorities such as those allowing a reduction of their costs, a preferential channel for prescription/reimbursement in comparison with originators, and incentives to their production and utilization. On the side of physicians and patients, a better information about efficacy and safety is clearly warranted. Putting together these and other indications, biosimilar insulin use will certainly grow and it will become a safe and effective way to reduce costs while preserving quality and efficacy of diabetes care, which perhaps is the best instrument against the “insulin crisis.”

Disclosure

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

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

References

1. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963-970. [CrossRef PubMed](#)
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-1966. [CrossRef PubMed](#)
3. Russo GT, Giorda CB, Cercone S, De Cosmo S, Nicolucci A, Cucinotta D; BetaDecline Study Group. Beta cell stress in a 4-year follow-up of patients with type 2 diabetes: a longitudinal analysis of the BetaDecline Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(6):e3016. [CrossRef PubMed](#)
4. Home PD, Mehta R. Insulin therapy development beyond 100 years. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):695-707. [CrossRef PubMed](#)
5. Cucinotta D, Russo GT. Biphasic insulin Aspart in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(17):2905-2911. [CrossRef PubMed](#)
6. Kramer CK, Retnakaran R, Zinman B. Insulin and insulin analogs as antidiabetic therapy: a perspective from clinical trials. *Cell Metab*. 2021;33(4):740-747. [CrossRef PubMed](#)
7. Fralick M, Kesselheim AS. The US insulin crisis. Rationing a life-saving medication discovered in the 1920s. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1793-1795. [CrossRef PubMed](#)
8. Fortune Business Insights. Pharmaceutical. Human Insulin Market Size. May 2023 [Online](#). Accessed November 2023.
9. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic impact of switching from originator biologics to biosimilars: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851-1877. [CrossRef PubMed](#)
10. Joshia SR, Mittra SB, Rajb P, Suvarnab VR, Athalyeb SN. Biosimilars and interchangeable biosimilars: facts every prescriber, payor, and patient should know. *Insulins perspective*. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23(8):693-704. [CrossRef](#)

11. Yang LJ, Wu TW, Tang CH, Peng TR. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):35. [CrossRef PubMed](#)
12. Agirrezabal I, Sánchez-Iriso E, Mandar K, Cabasés JM. Real-world budget impact of the adoption of insulin glargine biosimilars in primary care in England (2015–2018). *Diabetes Care.* 2020;43(8):1767-1773. [CrossRef PubMed](#)
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). National report on medicines use in Italy. 2022. [Online](#). Accessed November 2023.
14. Godman B, Haque M, Kumar S, et al. Current utilization patterns for long-acting insulin analogues including biosimilars among selected Asian countries and the implications for the future. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(9):1529-1545. [CrossRef PubMed](#)
15. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open.* 2018;8(11):e023603. [CrossRef PubMed](#)
16. Social MP, Greene JA. Interchangeable insulins. New pathways for safe, effective, affordable diabetes therapy. *N Engl J Med.* 2020;382(11):981-983. [CrossRef PubMed](#)



Environmental sustainability in ophthalmology

Vittorio Capuano

Hôpital Intercommunal de Créteil and Centre Hospitalier du Sud Seine et Marne - France

The old stereotype of ophthalmologists assessing patients' vision in a dimly lit room through the application of algebraical equations and multiple lenses is out. Today, ophthalmologists have two primary skills: consultation and surgery. The practice of consultation (diagnosis) has undergone a radical change due to the advent of technology, resulting in more complete and less invasive examinations. Among these advancements, optical coherence tomography (OCT) (a transversal scan of the retina) serves as an ancillary tool that allows the early detection and better follow-up of a significant portion of ophthalmological diseases.

With regard to surgery (treatment), ophthalmologists focus on two key procedures: cataract surgery and the intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) to combat exudative age-related macular degeneration and various other retinal vascular diseases.

As a result, in less than 20 years, it has become possible to improve visual acuity or prevent blindness, particularly in developed countries (1).

The goal is now to make this sustainable. Overall, healthcare emissions have accounted for between 4% and 5% (2,3) of all greenhouse gas emissions, surging up to 10% in the United States during the COVID crisis (4). Notably, in the UK, ophthalmology stands out as the highest volume specialty, constituting about 8% of hospital outpatient visits nationwide in 2018 (3). There were 47.5 million consultations in France in 2022 (5), so each day's ophthalmology practice plays a role in contributing to pollution.

Despite the crucial role of environmental sustainability, it seems that not all those involved in scientific publication, including readers, publishers, and editors, have shown an interest in the topic. Only 16 studies related to eye care and environmental sustainability have been published in the past 12 years (from 2009 and 2021) (3). It is also true that estimating the carbon costs for ophthalmological care is not as straightforward as it might seem. To provide some perspective, in a published manuscript, it was mentioned that an ophthalmological surgery in the UK produced greenhouse gas emissions equivalent to driving a passenger car for

500 km (3), whereas the output from an Indian healthcare setting was equivalent to driving the same car just 23 km (3).

So, the first step will be to establish a consensus and standardize the methodology for estimating carbon costs. If we consider that in France, approximately one million cataract surgeries were reimbursed in 2002, and about one-and-a-half million intravitreal injections (5), the gap between 500 km and 23 km for each procedure becomes all the more substantial.

Disposable waste

The primary concern regarding waste lies in the unquantified (and irrational) risks associated with transmitting infection when using single-use disposable items at every step of day surgery or consultation. To gain a better understanding of the steps involved, we have to distinguish between material associated with surgery and the surgery itself.

Regarding the first category (pajamas, drapes, etc.) a potential solution could be to streamline their usage. Unfortunately, the COVID crisis has intensified the fear of contamination and led to the use of disposable materials.

Environmental sustainability in the context of cataract surgery poses a real challenge. Concern for the carbon footprint can clash with ethical considerations. In developed countries, a "custom pack" containing disposable instruments (weighing approximately 6 kg) is opened before each procedure, and at the conclusion of surgery, the custom pack, including the unused instruments, becomes waste.

However, there are several reasons why the solution for more sustainable surgery is not re-sterilization. Firstly, the costs in terms of energy, water pollution, transportation, and packaging, etc. are significant.

Furthermore, ophthalmological instruments are delicate and require frequent replacement. Sterilizable instruments are more than ten times more expensive. Organization—with more than 15 daily procedures per surgeon, there is a high risk of instrument loss.

There may also be some concerns regarding prospective studies validating more environmentally friendly procedures that involve fewer infection barriers. This might be perceived as conflicting with the primary Hippocratic principle of "first, do no harm."

I believe the solution lies in sustainability education, which should be implemented to achieve a significant reduction in greenhouse gas emissions.

Firstly, surgeons should consider introducing sustainability education into the curriculum and begin gathering information about the production sources (country and transportation) of instruments and medical devices. Secondly, nurses

Received: October 22, 2023
Accepted: January 9, 2024
Published online: February 21, 2024

Corresponding author:
Vittorio Capuano
email: vittorio.capuano@gmail.com



should provide information about the potential and unnecessary infection risks and advocate for turning off the lights in the operating theater when not needed. Thirdly, cleaning staff should be encouraged to sensitize individuals to proper waste disposal practices. Fourth, patients should be informed about the new procedures, potentially through patient associations acting as intermediaries.

A multidisciplinary medical approach is also necessary. The role of infectious disease specialists involves reclassifying cataract surgery as a “clean” procedure, given that there is no blood involved (as evidenced by the condition of surgical gloves after cataract extraction). This reclassification could lead to less need for some specific equipment, such as surgical gowns. It is also necessary to identify more vulnerable patients, a task for geriatric specialists or diabetologists.

Aesthetic aspects must also be taken into account, such as the speed and safety of the patient experience and minimizing waste. The toxicity of drugs and anesthetic gases is significant and requires careful and costly disposal.

Ophthalmology conferences represent another indirect yet important cost. In 2019, the “Congrès de la Société Française D’ophtalmologie” (France) was dedicated to “development durable” (Environmental sustainability) and including various topics, including contact lenses, refractive surgery, operating theaters, and glaucoma surgery. In 2023 the “Retina in Progress Meeting” was held, with the theme “Making Sustainability Mandatory.” The organization calculated that the conference generated 31 tons of CO₂ equivalent emissions, which were offset by the preservation of 50,000 m² of Amazon Forest.

Economics plays a crucial role in sustainability. The key principle is that sustainable practices must cost less than nonsustainable ones. All stakeholders need to play their role: supranational and national governments should implement tax regulations; pharmaceutical manufacturers and local hospitals alike must also participate. Mandatory certification may also be a viable option. Artificial intelligence may be able to offer new ways to reduce carbon footprint costs someday.

References

1. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol*. 2012 Feb;153(2):209-213.e2. [CrossRef PubMed](#)
2. Pichler PP, Jaccard IS, Weisz U, Weisz H. International comparison of health care carbon footprints. *Environ Res Lett*. 2019;14(6):064004. [CrossRef](#)
3. Buchan JC, Thiel CL, Steyn A, et al. Addressing the environmental sustainability of eye health-care delivery: a scoping review. *Lancet Planet Health*. 2022;6(6):e524-e534. [CrossRef PubMed](#)
4. Eckelman MJ, Huang K, Lagasse R, Senay E, Dubrow R, Sherman JD. Health care pollution and public health damage in the United States: an update. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(12):2071-2079. [CrossRef PubMed](#)
5. Thiel CL, Schehlein E, Ravilla T, et al. Cataract surgery and environmental sustainability: waste and lifecycle assessment of phacoemulsification at a private healthcare facility. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(11):1391-1398. [CrossRef PubMed](#)

Follow-up del carcinoma mammario: perché è necessario avviare un Consensus nel 2024?

Stefania Gori^{1,2}, Alberto Zambelli³, Catia Angiolini⁴, Antonella Ferro⁵, Fiorenza De Rose⁶, Alessandra Fabi⁷, Giuseppe Azzarello⁸, Giuseppe Bogina⁹, Maurizio Cancian¹⁰, Matteo Valerio¹¹, Michela Cinquini¹², Fabrizio Nicolis^{2,12}, Giovanni Pappagallo¹³

¹UOC Oncologia Medica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona - Italy

²Associazione Italiana dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (AIGOM), Genova - Italy

³Oncologia Medica all'Humanitas University; Capo sezione Senologia oncologica, Centro Oncologico Humanitas IRCCS di Rozzano (MI) - Italy

⁴Centro Senologia AOU Careggi - Breast Unit, Firenze - Italy

⁵SS DH Oncologia, coordinatore Breast Unit, Ospedale Santa Chiara, Trento - Italy

⁶UO Radioterapia Oncologica, Ospedale Santa Chiara, Trento - Italy

⁷UOSD Medicina di Precisione in Senologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

⁸UOC Oncologia-Ematologia Oncologica del Distretto Mirano-Dolo, Ulss 3 del Veneto - Italy

⁹UOC Anatomia Patologica e Biologia Molecolare, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona - Italy

¹⁰Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Medico di Medicina Generale, Conegliano (TV) - Italy

¹¹Istituto di Ricerche di Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano - Italy

¹²Direzione Sanitaria, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona - Italy

¹³Coordinatore Scuola Metodologia Ricerca Clinica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella, Verona - Italy

Follow-up of breast cancer: why is it necessary to start a Consensus in 2024?

In Italy, breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women, with 55,900 new cases in 2023 (over 90% in the early stages). Due to the screening, early diagnosis and adjuvant treatment, these patients have a 5-years survival rate of 87% after the diagnosis.

There are 834,154 women in Italy with a previous diagnosis of breast cancer: most of these women require a follow-up.

The AIOM, ESMO and ASCO Guidelines recommend for early breast cancer (EBC) a clinical follow-up with only physical examination (and eliciting of symptoms) and an annual X-ray mammography, on the basis of the results of two randomized trials published in 1994 that showed no benefit in overall survival with intensive follow-up.

However, an Italian survey reported the application by 80% of oncologists of an intensive follow-up based on the individual patient's risk of recurrence. In fact, the oncologists believe that an early diagnosis of locoregional or distant recurrence may allow an early start of very effective therapies.

In this lack of up-to-date scientific data, many questions about follow-up remain unanswered and the few ongoing studies will provide results in several years.

Non-compliance with guideline recommendations leads to increased costs for the healthcare system. Furthermore, management varies widely from centre to centre with regard to guideline recommendations, resulting in inequalities between patients. For these reasons, the follow-up of breast cancer should be reconsidered.

In the absence of recent scientific evidence, a multidisciplinary group of breast cancer experts has initiated a Consensus on the follow-up of EBC according to the mini-Delphi methodology. The project will be completed by the end of 2024.

Keywords: Consensus, Early breast cancer, Follow-up, Mini-Delphi methodology

Introduzione

In Italia, il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata (55.900 nuovi casi

nell'anno 2020) (1) e la prima causa di morte per tumore nel sesso femminile (12.995 decessi nel 2017) (2).

Tuttavia, grazie allo screening mammografico, alla diagnosi precoce e alla larga applicazione di efficaci trattamenti adiuvanti, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari all'87% (2).

Incidenza e sopravvivenza così alte giustificano l'elevata prevalenza, con 834.154 donne vive in Italia nel 2020 dopo una diagnosi di carcinoma mammario (2).

Di queste, oltre 241.000 sono donne che hanno ricevuto una diagnosi da meno di 5 anni e circa 192.000 sono donne con una diagnosi ricevuta da 5-10 anni (Tab. 1).

Received: July 10, 2023

Accepted: January 16, 2024

Published online: February 23, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefania Gori

email: stefania.gori@sacrocuore.it



TABELLA 1 - Numero e proporzione di donne vive nel 2020 in base al tempo trascorso dalla diagnosi di carcinoma mammario (2)

Tempo trascorso dalla diagnosi	Numero donne vive nel 2020	Proporzione
≤2 anni	116.782	14%
2 - ≤5anni	125.123	15%
5 - ≤10 anni	191.855	23%
10 - ≤15 anni	150.148	18%
15 - ≤20 anni	91.757	11%
>20 anni	141.806	17%

La maggior parte viene seguita in centri oncologici con un programma di follow-up i cui obiettivi sono:

1. diagnosi precoce di ripresa locoregionale e di secondo tumore mammario (omo-/controlaterale);
2. sorveglianza delle tossicità a medio/lungo termine dei trattamenti adiuvanti;
3. correzione di stili di vita inappropriati;
4. motivare le pazienti a seguire la terapia ormonale adiuvante (migliorare l'aderenza);
5. facilitare i percorsi di riabilitazione (fisica e psicologica) e di re-inserimento nella vita sociale e lavorativa.

In questo articolo vengono illustrate le evidenze scientifiche oggi disponibili relative al follow-up del carcinoma mammario in fase precoce e le Linee Guida disponibili, italiane e internazionali, con particolare attenzione alla sorveglianza oncologica.

Vengono inoltre illustrate le questioni ancora aperte e sono indicati i motivi per cui si è ritenuto opportuno iniziare un percorso di Consensus del follow-up del carcinoma mammario in fase precoce.

Evidenze scientifiche e Linee Guida italiane e internazionali

L'obiettivo principale del follow-up è l'aumento della sopravvivenza globale, grazie alla diagnosi precoce di ripresa della malattia.

Il rischio annuale di ripresa della malattia ha un picco nel secondo anno dopo la diagnosi ma rimane intorno al 2%-5% dal 5° al 20° anno (3). Le pazienti con linfonodi ascellari positivi tendono ad avere un rischio annuale di ripresa superiore rispetto alle pazienti con neoplasie con linfonodi negativi e, nei primi anni, il rischio di ripresa è più elevato nelle pazienti operate per carcinomi con recettori estrogenici-negativi (4).

Le Linee Guida AIOM (5), ESMO (6) e ASCO (7,8), **in ambito di sorveglianza oncologica**, danno indicazioni all'esecuzione di un esame obiettivo e di una Rx-mammografia, in assenza di sintomi, indipendentemente dal rischio di ripresa della singola paziente.

In particolare, le Linee Guida AIOM 2023 (5) danno indicazione a un esame obiettivo (ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni, ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e quindi annualmente) e a una Rx-mammografia annuale (Tab. 2) come di seguito riportato, e sconsigliano, in assenza di sintomi/segni di ripresa della malattia, l'esecuzione di altre indagini laboratoristiche e strumentali.

- L'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni, ogni 6-12 mesi nei successivi due anni e quindi annualmente. Raccomandazione condizionata a favore, con una qualità molto bassa delle evidenze scientifiche (5).

Questa raccomandazione si basa sui risultati degli studi clinici disponibili (7,9-14), dai quali emerge come l'esame obiettivo, combinato con un'adeguata anamnesi, sia uno strumento decisivo per rilevare il 15-49% delle recidive locoregionali e/o seconde neoplasie in pazienti asintomatiche, in assenza tuttavia di dati relativi all'impatto dell'esame obiettivo sulla sopravvivenza per l'intera popolazione delle donne operate per carcinoma mammario (7,9-14).

Nonostante ciò, si reputa che la diagnosi precoce di una recidiva locoregionale possa avere un impatto sulla sopravvivenza di queste pazienti. Infatti, circa il 20% delle pazienti con ripresa locale e circa il 40% delle pazienti con ripresa regionale svilupperà negli anni successivi metastasi a distanza e quindi una diagnosi tempestiva di recidiva locale e/o regionale e un adeguato trattamento locale associato a una terapia sistemica adiuvante potrebbero contribuire a migliorare la sopravvivenza di una quota di queste pazienti.

TABELLA 2 - Linee guida aiom 2021: follow-up del carcinoma mammario. Sorveglianza oncologica (5)

Raccomandazione	FORZA della Raccomandazione	Qualità globale delle evidenze
Sorveglianza oncologica		
Esame obiettivo	Ogni 3-6 mesi × 3 anni → Ogni 6-12 mesi × 2 anni → POI Ogni anno	Condizionata a favore
Rx-mammografia	Ogni 12 mesi	Condizionata a favore
Follow-up intensivo	Esami di imaging e laboratorio	Condizionata a sfavore
		Diagnosi (precoce) metastasi a distanza
		Alta

Gli intervalli consigliati per l'esecuzione dell'esame obiettivo sono arbitrari, basati su una prassi consolidata e non su evidenze scientifiche. Nessuno studio ha infatti realmente confrontato, per esempio, il beneficio di visite cliniche meno frequenti in pazienti con malattia a basso rischio o di visite più frequenti in pazienti con malattia ad alto rischio (9,10).

- Una Rx-mammografia per la ghiandola mammaria residua e/o controlaterale dovrebbe essere eseguita con regolarità e con cadenza annuale. Raccomandazione forte a favore, con una qualità delle evidenze bassa (5).

Questa seconda raccomandazione si basa su studi osservazionali, dai quali emerge come la sorveglianza mammografica si associ a una riduzione della mortalità tra le donne con pregressa neoplasia mammaria, indipendentemente dall'età (9,14-19).

Inoltre, emerge che la sorveglianza mammografica può contribuire alla diagnosi di recidiva nella mammella residua e di secondi tumori mammari omo- e controlaterali.

Mancano invece solide evidenze scientifiche circa l'impatto della Rx-mammografia annuale in termini di sopravvivenza nell'intera popolazione di pazienti operate per carcinoma mammario (20-26) e circa i tempi ottimali della sorveglianza mammografica nelle donne operate (17,28), anche se di norma è suggerita una valutazione annuale.

Non esiste inoltre una soglia d'età delle pazienti tale da suggerire l'eventuale sospensione della Rx-mammografia, che viene quindi raccomandata per tutte le pazienti sopravvissute con una ragionevole aspettativa di vita.

- In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il follow-up intensivo non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, indagini strumentali quali Rx-torace, ecografia addominale, TC total body, PET-TC-FDG, CEA e CA-15-3 non dovrebbero essere eseguite.

Raccomandazione condizionata a sfavore, con una qualità delle evidenze alta (5).

Le Linee Guida AIOM 2023 (5) sconsigliano l'esecuzione di un follow-up intensivo in base ai risultati di due studi

randomizzati condotti nella seconda metà degli Anni Ottanta e pubblicati nel 1994, che hanno confrontato un follow-up clinico rispetto a un follow-up intensivo (28,29).

Nel primo studio (28) sono state randomizzate 1.320 pazienti con carcinoma mammario di stadio I-II-III dal 1986 al 1988 e nel secondo (29) 1.243 dal 1985 al 1986.

Entrambi i trial confrontavano un follow-up clinico con esame obiettivo (ogni 3 mesi per i primi due anni e poi ogni 6 mesi nei successivi tre anni) e Rx-mammografia (annuale) e un follow-up intensivo, che prevedeva, oltre a un esame obiettivo e a una Rx-mammografia, l'esecuzione di Rx-torace (ogni 6 mesi), scintigrafia ossea e, nello studio GIVIO, anche ecografia epatica (annuale) ed esami ematobiochimici (ogni 3 mesi per i primi due anni e poi ogni 6 mesi nei successivi tre anni) (Fig. 1). La scintigrafia ossea veniva eseguita per 5 anni ma con una frequenza differente: ogni 12 mesi nello studio GIVIO e ogni 6 mesi nell'altro.

Nello studio GIVIO (a un follow-up mediano di 71 mesi) non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza globale tra follow-up clinico e intensivo (p = 0,43), con 122 morti (18%) nel gruppo di controllo e 132 morti (20%) nel gruppo intensivo. Non è stata riportata alcuna differenza nel Time to Distant metastasis (127 eventi di malattia nelle 665 pazienti del gruppo di controllo e 127 eventi nelle 655 pazienti del gruppo di follow-up intensivo; p = 0,63) (28).

Anche nel secondo studio (29) non è stata riportata alcuna differenza in sopravvivenza globale né in mortalità globale a 5 anni (19,5% nel follow-up clinico e 18,6% nel follow-up intensivo). È invece risultata statisticamente significativa la differenza in Relpase-free survival a 5 anni (che ha considerato tuttavia in questo trial solo gli eventi metastasi a distanza o morte), con una più precoce diagnosi di ripresa nelle pazienti assegnate al follow-up intensivo. In questo gruppo di pazienti assegnate al follow-up intensivo è stato riportato un aumentato tasso di diagnosi di metastasi intratoraciche e ossee (112 casi vs 71), verosimile conseguenza dell'esecuzione semestrale non solo della radiografia del torace ma anche della scintigrafia ossea (che era annuale nello studio GIVIO). Non sono state riportate differenze in riprese locali e locoregionali.

Per la gestione delle tossicità delle terapie antitumorali e per gli stili di vita, le Linee Guida AIOM 2023 (5) riportano le raccomandazioni elencate nella Tabella 3).

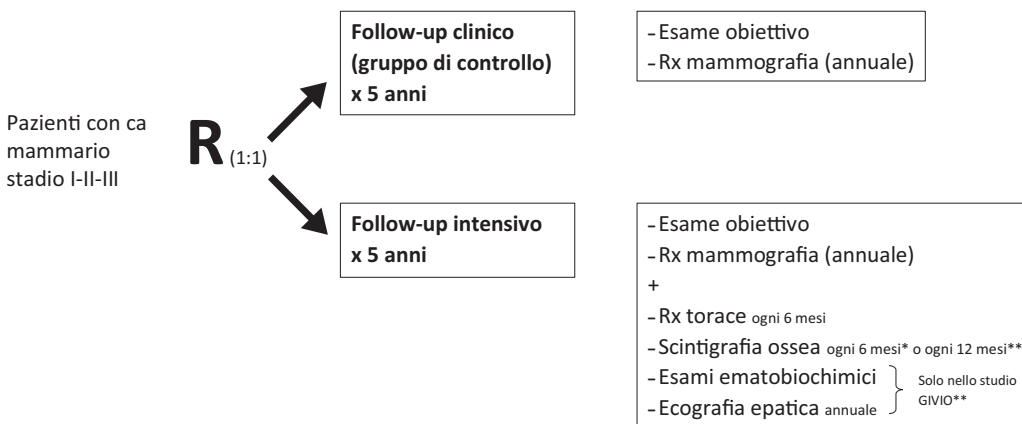


FIGURE 1 - Follow-up nel carcinoma mammario in fase precoce. Disegno dei due studi randomizzati di fase che hanno valutato un follow-up clinico rispetto a un follow-up intensivo (28,29).

TABELLA 3 - Follow-up del carcinoma mammario. Gestione della tossicità dei trattamenti (neo-) adiuvanti (5)

Raccomandazione		FORZA della Raccomandazione		Qualità globale delle evidenze
Gestione tossicità				
Se terapia ormonale adiuvante con antiaromatasi	MOC/DEXA + test ematologici	Forte a favore	Diagnosi osteoporosi	Alta
Se terapia ormonale adiuvante con antiestrogeni	MOC/DEXA + test ematologici prima dell'inizio della terapia con bifosfonati/denosumab da Nota AIFA 79	Forte a favore	Riduzione rischio fratture ossee (prevenzione primaria)	Alta
Se terapia ormonale adiuvante con tamoxifene	Visita ginecologica + eco TV basale → visita ginecologica annuale con eco TV in casi selezionati	Forte a favore	Diagnosi polipi endometriali, ca endometrio	Alta
Se terapia adiuvante con trastuzumab (± pertuzumab) o TDM-1	Ecocardio basale → ogni 3 mesi durante terapia → a 18 e a 24 mesi dall'inizio	Condizionata a favore	Diagnosi ↓ LVEF	Bassa
Stili di vita	Modifica della dieta alimentare se sovrappeso/obesità Eeguire attività fisica	Condizionata a favore	Migliorare la qualità di vita e ↓ rischio recidive	Bassa

TABELLA 4 - Follow-up del carcinoma mammario: linee guida AIOM (5), ESMO (6) e ASCO (7, 8) a confronto

	ASCO 2013 e 2016	ESMO 2019	AIOM 2021
Anamnesi ed esame obiettivo	Ogni 3-6 mesi (anni 1-3) Ogni 6 mesi (anni 4-5) Annuale (dal 5° anno in poi)	Ogni 3-6 mesi (anni 1-3) Ogni 6 mesi (anni 4-5) Annuale (dal 5° anno in poi)	Ogni 3-6 mesi (anni 1-3) Ogni 6 mesi (anni 4-5) Annuale (dal 5° anno in poi)
Autoesame	No	No	No
Rx-mammografia	Annuale	Annuale	Annuale
Eco/RM mammaria	Solo in pazienti selezionate	Solo < 35 anni d'età, mammella densa, familiarità, predisposizione genetica	In pazienti selezionate, familiarità, predisposizione genetica
Rx torace	No	No	No
TC	No	No	No
Esame ginecologico	No	Annuale se TAM	Annuale se TAM
Esami ematobiochimici	No	Limitata alle pazienti in ET	No
Marker tumorali	No	No	No
MOC (DEXA)	Limitata a Inibitori aromatasi (TAM + OFS)	Limitata a inibitori aromatasi (oppure OFS)	Limitata a Inibitori aromatasi
Eco addome	No	No	No
Scintigrafia ossea	No	No	No
PET-TC/WB MRI	No	No	No

TAM = Tamoxifene; ET = Endocrino-Terapia; IA = Inibitori dell'Aromatasi; OFS = Ovarian Function Suppression.

Le Linee Guida ESMO 2023 (6) e ASCO 2013 e 2016 (7,8) danno indicazioni pressoché sovrapponibili (Tab. 4).

Questioni aperte

Molte sono le questioni ancora irrisolte in ambito di follow-up del carcinoma mammario in fase precoce.

1 – Follow-up del carcinoma mammario effettuato nella pratica clinica

Le raccomandazioni indicate dalla Linee Guida nazionali e internazionali trovano scarsa applicazione nella pratica

clinica. Una survey effettuata per valutare il tipo di follow-up seguito dagli oncologi in Italia e rivolta agli oncologi medici direttori di unità oncologiche ha fatto emergere che dei 134 direttori intervistati, il 77,9% dichiarava di seguire presso la propria struttura un follow-up personalizzato, in base al rischio di ripresa della singola paziente (30). Le caratteristiche tumorali considerate rilevanti per classificare le pazienti ad alto rischio di ripresa erano rappresentate soprattutto dal diametro patologico del tumore primitivo, dallo stato patologico linfonodale e dal sottotipo fenotipico tumorale (HER2-positivo: 71,4%; Luminal/HER2-positivo: 46,9%, Triplo negativo: 94,5%) (Fig. 2).

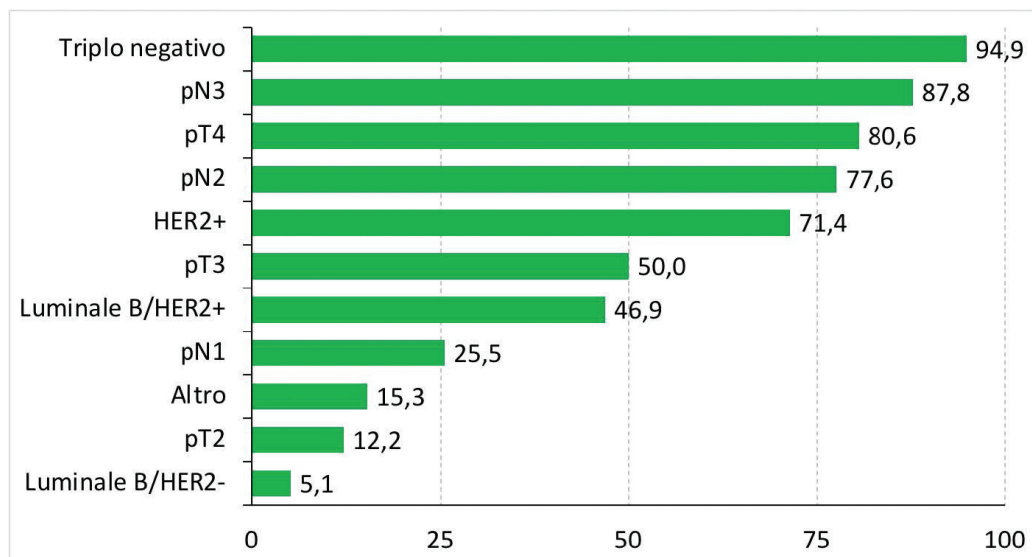


FIGURE 2 - caratteristiche del tumore alla mammella considerate rilevanti per classificare le pazienti ad alto rischio di ripresa (30).

Gli esami richiesti in maniera statisticamente significativa durante il follow-up delle pazienti considerate ad alto rischio rispetto alle pazienti considerate a basso rischio sono stati: marker tumorali (94,5% vs 84,5%; $p = 0,03$), Rx-torace (81,7% vs 62,5%; $p = 0,005$), ecografia epatica (91,4% vs 69,8%; $p < 0,0001$), scintigrafia ossea (46,8% vs 26,6%; $p = 0,006$), TC total body (34,4% vs 6,5%; $p < 0,0001$) (30).

Questa propensione degli oncologi medici a richiedere un follow-up intensivo nella pratica clinica è basata sulla convinzione che questo tipo di follow-up possa anticipare la diagnosi di ripresa di malattia e, quindi, grazie all'inizio dei trattamenti efficaci oggi disponibili, possa aumentare la sopravvivenza di queste pazienti. In realtà, i due studi randomizzati, anche se condotti negli anni '80 (28,29), non hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti seguite con follow-up intensivo.

A questo gli oncologi controbattono affermando che oggi, in presenza di una ripresa locoregionale di carcinoma mammario, possono essere effettuati trattamenti locoregionali adeguati e terapie adiuvanti più efficaci e che, in presenza di metastasi a distanza, possono essere iniziate precocemente terapie con farmaci che determinano vantaggi clinicamente rilevanti e statisticamente significativi in sopravvivenza nei vari sottotipi tumorali. Sono stati infatti riportati in letteratura vantaggi in PFS e in OS nelle pazienti metastatiche HER2-positivo trattate in prima linea con chemioterapia associata a trastuzumab e pertuzumab (31) e nelle pazienti con neoplasie HR-positive/HER2-negative trattate con ribociclib e letrozolo (32), nonché vantaggi significativi in PFS nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo trattate con immunoterapia associata a chemioterapia (33,34). Inoltre, oggi è indicato valutare, nella malattia oligometastatica, un trattamento chirurgico e/o radioterapico associato a una terapia antitumorale sistemica.

2 – Quali esami strumentali/test utilizzare?

L'unico esame strumentale oggi raccomandato nel follow-up è la Rx-mammografia.

Dalle evidenze della letteratura non emerge un vantaggio in sopravvivenza globale dall'esecuzione di altri esami strumentali di imaging (28,29). A ciò va aggiunta la considerazione del rischio di insorgenza di tumori maligni da radiazioni assorbite durante l'esecuzione di esami strumentali effettuati durante il follow-up, con un rischio stimato, tra le pazienti di 50-59 anni d'età seguite con follow-up intensivo strumentale, di un caso di tumore maligno da radiazioni su cento pazienti (outcome a 28 anni) (35).

Nella ricerca di test alternativi capaci di diagnosticare riprese precoci di carcinoma mammario, sono stati riportati in letteratura risultati interessanti.

Uno studio che ha valutato le cellule tumorali nel midollo osseo di donne con carcinoma mammario in fase precoce (evidenziate nel 30,6% di 4.703 pazienti con carcinoma mammario di stadio I-II-III) ha dimostrato che la loro presenza nel midollo osseo è un fattore prognostico indipendente di peggiore sopravvivenza a 10 anni (36). Uno studio che ha valutato il ruolo prognostico della presenza di cellule tumorali circolanti a 5 anni dalla diagnosi ha riportato come la loro presenza (evidenziata nel 5% del sangue periferico di 353 pazienti con carcinoma mammario HR-positivo clinicamente libere da malattia) sia risultata essere fattore prognostico indipendente di ripresa tardiva di neoplasia (37).

Sono inoltre stati pubblicati numerosi studi che hanno utilizzato la presenza del DNA delle cellule tumorali (ctDNA) per valutare la malattia residua in pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante con risultati molto interessanti sul valore prognostico di ripresa precoce di carcinoma mammario (Tab. 5) (38,39). Nel 2023 è stato inoltre pubblicato il primo studio prospettico di fase II, randomizzato, che ha testato l'utilità clinica del ctDNA (valutato ogni 3 mesi) nel guidare una terapia adiuvante (pembrolizumab per 1 anno) in 161 pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale triplo negativo (40) a rischio moderato/alto (pazienti con malattia residua invasiva dopo chemioterapia neoadiuvante e chirurgia oppure pazienti con $pT > 2$ cm e interessamento linfonodale trattate con chirurgia upfront e chemioterapia adiuvante). Nei primi 12 mesi,

TABELLA 5 - Studi condotti nel carcinoma mammario in fase precoce nel setting di chemioterapia neoadiuvante per valutare il ctDNA (dna tumorale circolante) (38)

Study	Technique	Method	ctDNA/Total SAMPLES	
Riva et al. (2017)	ddPCR	Customized panel to track TP53 mutations previously characterized in tumor tissue	38/41	– Customized panel detected 75% at baseline – Slow decrease in ctDNA during neoadjuvant chemotherapy was associated with shorter survival
Garcia-Murillas et al. (2019)	ddPCR	Primary tumor was sequenced and personalized tumor-specific ddPCR was used	101/170	– ctDNA detection during follow-up was associated with a high rate of relapse
Rothé et al. (2019) (NeoAllto trial)	ddPCR	PIK3CA and/or TP53 mutations	69/455	– ctDNA detection before neoadjuvant anti-HER2 therapy was associated with low pCR rates
McDonald et al. (2019)	Targeted digital sequencing (TARDIS)	Exome sequencing of tumor biopsies and analysis of dozens to hundreds of mutations in serial plasma samples	33/33	– TARDIS results were informative in 100% of the samples – Patients with pCR showed a large decrease in ctDNA concentration during therapy
Radovich et al. (2020)	NGS	Commercial platform covering multiple genes (FoundationACT® or FoundationOneLiquid Assay®)	142/196	– Detection of ctDNA and CTCs in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant therapy was associated with disease recurrence
Magbanua et al. (2021)	NGS	Personalized ctDNA test to detect up to 16 patient-specific mutations	61/84	– Lack of ctDNA clearance predicted poor response and metastasis
Lin PH et al. (2021)	NGS	Deep sequencing of a target gene panel (14 genes)	60/90	– The presence of ctDNA after neoadjuvant therapy was a robust marker for predicting relapse in stage II-to-III breast cancer patients

il tasso di detenzione di ctDNA è risultato pari al 25%. Delle 32 pazienti (sulle 45 risultate ctDNA+) che sono state collocate a terapia adiuvante con pembrolizumab, il 72% (23/32) aveva tuttavia già metastasi all'imaging di stadiazione effettuato al momento dell'evidenza di ctDNA circolante.

Il test ctDNA non ha fornito indicazioni utili per la terapia adiuvante, ma si è dimostrato efficace nel rilevare precocemente le recidive del carcinoma mammario triplo negativo. Nelle donne a moderato/alto rischio, ha anticipato la diagnosi di recidiva di soli 1,6 mesi (95% CI 1,2-4,9 mesi).

3 – Quale durata del follow-up?

Oggi non è prevista una differente durata del follow-up in base al rischio di ripresa della singola paziente.

4 – Quale organizzazione/gestione del follow-up?

Esistono da anni problematiche organizzative relativamente alla gestione di pazienti con carcinoma mammario in fase precoce, visti il numero crescente di donne che entrano in questo percorso e le difficoltà conseguenti.

Convenzionalmente, le pazienti vengono prese in carico dall'oncologo medico fino al termine dell'ormonoterapia adiuvante o fino a 5 anni dalla diagnosi. Al completamento del periodo di follow-up oncologico specialistico, la paziente viene riaffidata al Medico di Medicina Generale (MMG) nell'ambito del cosiddetto modello sequenziale condiviso di follow-up.

Tuttavia, si stanno ipotizzando anche altri modelli organizzativi. Per esempio, un modello in cui, già dal termine dei trattamenti antitumorali iniziali (locoregionali ± chemioterapia/immunoterapia/terapia a bersaglio molecolare/inibitori di PARP adiuvanti), le pazienti potrebbero essere gestite, all'interno del centro oncologico, dall'oncologo medico, dal radioterapista e dal chirurgo senologo oppure un modello in cui vengono riaffidate direttamente al MMG.

Un modello organizzativo che comprende il coinvolgimento del MMG è stato inserito nel PDTA 2022 della Rete Oncologica Veneta (ROV) (41).

Studi in corso

Pochi sono gli studi effettuati per affrontare la tematica del follow-up nel carcinoma mammario in fase precoce e altrettanto pochi sono gli studi in corso che stanno valutando nuove strategie per aumentare il tasso di diagnosi di ripresa precoce di carcinoma mammario.

Uno studio giapponese di fase III, iniziato nel 2013, con l'obiettivo di dimostrare una superiorità in termini di sopravvivenza globale di un follow-up intensivo rispetto a un follow-up standard, ha randomizzato in 3 anni 1.700 pazienti con carcinoma mammario in fase precoce ad alto rischio di ripresa (<30%) a 5 anni dalla chirurgia (42). Il protocollo prevedeva di seguire le pazienti per 7 anni dal termine dell'arruolamento e i risultati ancora non sono disponibili. Il follow-up standard

prevedeva un esame fisico (ogni 3 mesi × 3 anni, ogni 6 mesi × 2 anni e poi annuale) e Rx-mammografia e marker tumorali annuali × 5 anni; il follow-up intensivo invece comprendeva un esame fisico (ogni 3 mesi × 3 anni, ogni 6 mesi × 2 anni e poi annuale), Rx-mammografia annuale, marker tumorali (ogni 3 mesi × 3 anni, ogni 6 mesi × 2 anni), TC torace-addome, scintigrafia ossea e risonanza magnetica o/TC cerebrale (ogni 6 mesi × 3 anni e annuale × 2 anni); una PET-TC poteva sostituire TC torace-addome e scintigrafia ossea.

Uno studio italiano, KRONOS study, iniziato nel 2014, ha arruolato pazienti con carcinoma mammario di stadio I-II-III operate e trattate con terapie adiuvanti, randomizzando tra braccio A (controllo, che prevedeva esami strumentali e marker tumorali come da pratica locale) e braccio B (sperimentale, che prevedeva la determinazione periodica di CEA e CA-15-3 e PET-FDG18 eseguita solo nel caso di aumento critico dei livelli dei marker) (43), con l'obiettivo primario di verificare se il follow-up sperimentale potesse anticipare la diagnosi di ripresa locoregionale e di metastasi a distanza rispetto al follow-up standard.

I risultati di questo studio non sono ancora disponibili.

Un altro studio internazionale, ACTIVELY, coordinato da Lucia Del Mastro, è stato presentato ad Aprile 2023 all'Horizon Europe Program (Del Mastro Lucia, comunicazione orale). Questo trial di fase 2 randomizzato vuole valutare l'impatto di un follow-up intensivo rispetto a un follow-up clinico standard sull'anticipazione diagnostica nelle pazienti con carcinoma mammario di stadio I-II-III ad alto rischio di recidiva (superiore al 25% a 5 anni).

Conclusioni

In considerazione delle scarse, e datate, evidenze della letteratura scientifica disponibili, delle conoscenze biopatologiche che permettono di suddividere il carcinoma mammario in differenti sottotipi con diversa prognosi, delle possibilità terapeutiche oggi disponibili nel trattamento della ripresa locoregionale e metastatica e delle disuguaglianze esistenti nel follow-up del carcinoma mammario tra i vari centri oncologici, si è ritenuto opportuno iniziare un percorso di Consensus secondo la metodologia mini-Delphi (44,45), che si concluderà entro il 2024.

Acknowledgements

Medical writing support was provided by Luisa Crinò.

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.

Bibliografia

1. I numeri del cancro in Italia 2023. [Online](#) (Accessed January 10, 2024)
2. I numeri del cancro in Italia 2020. [Online](#) (Accessed June 22, 2023)
3. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al; EBCTCG. 20-year risks of breast cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-1846. [CrossRef PubMed](#)
4. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2738-2746. [CrossRef PubMed](#)
5. Linee guida AIOM Carcinoma Mammario in Stadio Precoce. Edizione 2023. [Online](#) (Accessed January 10, 2024)
6. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2023). [CrossRef](#) (Accessed January 10, 2024)
7. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: american Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):961-965. [CrossRef PubMed](#)
8. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-635. [CrossRef PubMed](#)
9. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):4010-4018. [CrossRef PubMed](#)
10. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2007;97(12):1632-1641. [CrossRef PubMed](#)
11. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, Baas PC, Wiggers T, Jansen L. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2011;47(5):676-682. [CrossRef PubMed](#)
12. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer*. 2007;96(11):1625-1632. [CrossRef PubMed](#)
13. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer*. 1991;67(1):55-60. [CrossRef PubMed](#)
14. Pace BW, Tinker MA. Follow-up of patients with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 1994;37(4):998-1002. [CrossRef PubMed](#)
15. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 1999;161(8):1001-1008. [PubMed](#)
16. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3001-3006. [CrossRef PubMed](#)
17. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, Aft R, Gillanders WE. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):489-496. [CrossRef PubMed](#)
18. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J*. 2006;12(1):2-6. [CrossRef PubMed](#)
19. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1039-1044. [CrossRef PubMed](#)
20. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(1):44-48. [CrossRef PubMed](#)



21. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1802-1807. [CrossRef PubMed](#)
22. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA*. 2011; 305(8):790-799. [CrossRef PubMed](#)
23. Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, Peeters PH, Rutgers EJ, van Daal WA. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer*. 1991;67(7):1844-1848. [CrossRef PubMed](#)
24. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *Can Med Assoc J*. 1976;114(1):27-30. [PubMed](#)
25. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer*. 1986;57(3):597-602. [CrossRef PubMed](#)
26. Robertson C, Arcot Ragupathy SK, Boachie C, Dixon JM et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of different surveillance mammography regimens after the treatment for primary breast cancer: systematic reviews registry database analyses and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Sep;15(34):v-vi, 1-322. [CrossRef PubMed](#)
27. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology*. 1993;188(1):189-194. [CrossRef PubMed](#)
28. Ghezzi P; The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA*. 1994;271(20):1587-1592. [CrossRef PubMed](#)
29. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1593-7. [CrossRef PubMed](#)
30. Natoli C, Brocco D, Sperduti I, et al. "FOLLOW-UP" Study Group. Breast cancer "tailored follow-up" in Italian oncology units: a web-based survey. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4):e94063. [CrossRef PubMed](#)
31. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-530. [CrossRef PubMed](#)
32. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-950. [CrossRef PubMed](#)
33. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22): 2108-2121. [CrossRef PubMed](#)
34. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983-993. [CrossRef PubMed](#)
35. Fresco R, Spera G, Meyer C, Cabral P, Mackey JR. Imaging radiation doses and associated risk and benefits in subjects participating in breast cancer clinical trials. *Oncologist*. 2015; 20(7):702-712. [CrossRef PubMed](#)
36. Braun S, Vogl FD, Naume B, et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(8):793-802. [CrossRef PubMed](#)
37. Sparano J, O'Neill A, Alpaugh K, et al. Association of circulating tumor cells with late recurrence of estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1700-1706. [CrossRef PubMed](#)
38. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):310. [CrossRef PubMed](#)
39. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(302):302ra133. [CrossRef PubMed](#)
40. Turner NC, Swift C, Jenkins B, et al; c-TRAK TN investigators. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2023; 34(2):200-211. [CrossRef PubMed](#)
41. Percorso DTA. (PDTA) per i pazienti affetti da tumore della mammella – Elaborato dalla Rete Oncologica Veneto (ROV) 2022. [Online](#) (Accessed June 22, 2023)
42. Hojo T, Masuda N, Mizutani T, et al. Intensive vs. standard post-operative surveillance in high-risk breast cancer patients (INSPIRE): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1204. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(10):983-986. [CrossRef PubMed](#)
43. Zamagni C, Gion M, Mariani L, et al. CA15.3 and 18-FDG PET in the follow-up of early breast cancer (BC) patients (pts): A prospective, multicentric, randomized trial—KRONOS patient-oriented new surveillance study Italy. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):TPS11627. [CrossRef](#)
44. Gustafson DH, Shukla RK, Delbecq A, Walster GW. A comparative study of differences in subjective likelihood estimates made by individuals, interacting groups, Delphi groups, and nominal groups. *Organ Behav Hum Perform*. 1973;9(2):280-291. [CrossRef](#)
45. Rowe G, Wright G. Expert opinion in forecasting: role of the Delphi technique. In: Armstrong JS (Ed.), *Principles of forecasting*. Kluwer Academic Press. 2001; pag 125-126. [CrossRef](#)

Fournier's gangrene wounds successfully healed with High pbserum enzymes: a case report

Eugenia Paris¹, Jorge López-Berroa²¹General Medicine and Physiotherapy, CIMA Hospital, San José - Costa Rica²Global Clinical and Medical Head, Proteos Biotech, Madrid - Spain

ABSTRACT

Fournier's gangrene is an aggressive form of infective necrotizing fasciitis in the perianal and genital area. In this article we discuss the case of a 75-year-old male patient diagnosed with Fournier's gangrene with the entire perianal region affected. Surgical washings were performed and debridement with multiple flaps were required for reconstruction. Complications in the suture wounds, cavities, and a seroma were observed after 5 weeks, and they were treated with dressings. Treatment with High pbserum recombinant enzymes was initiated after 3 weeks, to accelerate the closure of the wounds. The granulation tissue was irrigated by drip irrigation once every 3 weeks, ensuring good tissue impregnation. We observed that the epithelialization of the affected areas was achieved after the first week, and in 1 month, most of the wounds healed properly without signs of infection. High pbserum is an enzyme cocktail, composed of higher collagenase concentration, lipase, and liase. This study shows how High pbserum improves and accelerates wound healing in a patient with Fournier's gangrene. Further investigations are needed to conclude treatment recommendations.

Keywords: Collagenase, Enzymes, Fournier's gangrene, Recombinant, Wound healing

Introduction

Fournier's gangrene is a fulminant infectious form of synergistic necrotizing fasciitis described by Jean-Alfred Fournier in 1883 (1) that involves the perirectal, perineal, and genital areas. Fournier's gangrene affects all ages and both genders with a higher male prevalence (2).

Necrotizing fasciitis is an infection of the deep soft tissues triggered by a polymicrobial infection in the subcutaneous zone. The rapid spread of microorganism produces an obliterative endarteritis leading to a vascular thrombosis and gangrene (3).

Clinical features of Fournier's gangrene include sudden pain, scrotal swelling and erythema, prostration, pallor, and pyrexia. Anorectal, genitourinary, and skin infections, together with local injuries, are the most common causes of this necrotizing fasciitis (3,4). Fournier's gangrene patients also have some predisposing factors, such as diabetes mellitus as the most common, advancing age, prolonged hospitalization, malignancy, and alcoholism. Those factors decrease the host immunity and allow the entry of microorganisms into the zone (3).

The overall incidence of Fournier's gangrene is 1.6 cases per 100,000 males. This pathology is rare in children and the incidence increases with age. Incidence peaked after age 50 years at 3.3 cases per 100,000 males (5).

Mortality rate ranges from 20% to 30% (6), this being a challenging surgery. Early recognition, extensive debridement of the zone, and aggressive antibiotic therapy continue to be the main approach for an adequate outcome, followed by other preventive measures such as good management and scarring of the skin.

The aim of this article is to present our protocol for wound healing with High pbserum, a novel enzymatic treatment, in a patient with Fournier's gangrene.

Case description

A 75-year-old male patient presented with pain in the perianal region and, on defecation, general discomfort and fever. He was admitted to hospital on February 14, 2023 (day 0), due to the progression of symptomatology, being diagnosed with Fournier's gangrene. The patient also had diabetes mellitus, hypertension, and obesity.

Patient swallowed a toothpick, which perforated the rectum and triggered sepsis and tissue necrosis in the perianal region. A multidisciplinary team including general and plastic surgery, infectious disease, and intensive care was involved in this case. First, we performed a surgical washing on the first day of admission to remove necrotic tissue from the perineal area. A second washing was done after 48 hours. On day 5, another surgical washing was performed, and the

Received: November 27, 2023
Accepted: January 9, 2023
Published online: February 26, 2024

Corresponding author:

Eugenia Paris
email: eparis@hospitalcima.com



toothpick was found. Fourteen surgical washings were carried out in total and multiple flaps were required for perianal reconstruction.

A wound of 17 cm depth and a diameter of 8 × 5 cm in the left buttock with abundant exudate and fibrin remained despite all the washings. Patient also presented with a small lesion of size 1 × 1 cm from the drainage and multiple sutures from the flaps. The goal at this time was to close the left gluteal cavity and to prevent reinfections. On day 23 we proceeded with daily cleansings with Anasept® and placed biological dressings to protect the cavity and the regions from surgical wounds.

On day 36 the patient reported pain of 8 on a scale of 10 and we observed complications around the suture wounds. The flaps contracted, revealing a perianal seroma (2.5 cm depth with a diameter of 5 × 1 cm) and a cavity in the posterior scrotum (15 cm depth with a diameter of 3.5 × 1 cm). Advanced wound management was performed using dressings to absorb the fluid produced by the seroma and clean the scrotal and the left gluteal cavities. This was key to reduce the risk of infection and preparing the wound for future treatments. Furthermore, we treated the wounds caused by the contraction of the flaps and separation of the suture wounds on a daily basis using Cutimed sorbact®, Acticoat®, and Aquacell® dressings (shown in Fig. 1). We observed a decrease in the depth of the wounds and a good generation of granulation tissue.

On day 49 the wounds healed properly, complications were controlled, and there was good granulation tissue. At this point, and since the patient was diabetic, it was necessary to avoid the risk of reinfection; thus, it was necessary to accelerate the closure of the wounds. For this purpose, on day 54, it was decided to start treatment with High pbserum recombinant enzymes, which contain a high percentage of collagenase. Surgery was declined due to the patient's characteristics. It was decided to irrigate the zone and not inject it due to the underlying Fournier's gangrene and diabetes. The granulation tissue was irrigated with 6 cc of the dilution applied once every 3 weeks, using a syringe, ensuring good



FIGURE 1 - The appearance of the whole zone with flaps and the surgical wounds on day 33.



FIGURE 2 - High pbserum application using a syringe included in the kit.

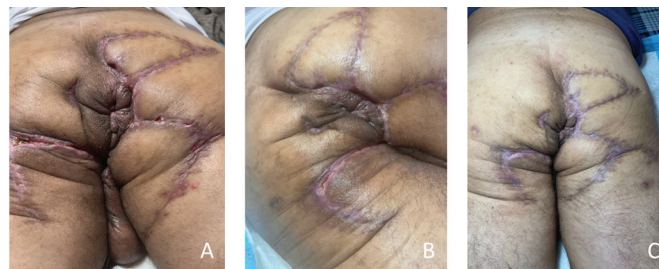


FIGURE 3 - High pbserum recombinant enzymes treatment: A) After 2 weeks of treatment; B) After 5.5 weeks of treatment; and C) After 11 weeks of treatment.

tissue impregnation (shown in Fig. 2). Concomitantly, collagen dressings were used to enhance the collagenase effect.

After the first week of application, epithelialization of the three affected areas was observed: the wound in the left buttock epithelialized completely, the wound in the scrotal area reduced its depth to 2.5 cm, and the wounds produced by the separation of the surgical edges became smaller and shallower. After the second week of application, the lesions in the left buttock closed completely and the scrotal lesion decreased in depth to 0.5 cm. After 1 month of treatment, most of the wounds healed adequately and without signs of infection (shown in Fig. 3).

Discussion

Fournier's gangrene is a life-threatening infectious disease that requires early intervention due to its rapid and extensive progression into the fascia and skin, up to 3 cm per hour (7). The infection can affect the scrotum and penis, extending to the anterior abdominal wall, and even reaching the clavicle (8). To achieve a high rate of survival, it is necessary to apply a very aggressive debridement, which affects a vast dermal

zone. Optimal wound healing is also required to prevent the new entrance and growth of pathogens.

When a skin wound occurs, a series of four phases are instantly initiated to repair the skin lesion (9): hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. The extracellular matrix (ECM) remodeling is controlled by the metalloproteinases (MMPs).

Collagenases are a type of MMPs. Besides being responsible for degrading collagen, they have been found to facilitate dermal cell migration and reepithelialization, prevent apoptosis and inflammation (9). They regulate the balance between tissue synthesis and tissue degradation in any biological process requiring tissue reorganization, inflammation, and remodeling. It has been observed that the lack of the expression of collagenase in knockout mice leads to a delay in wound healing and to an increase in inflammation process in the zone (10). Collagenase stimulated keratinocyte cellular response *in vitro* and was superior to other treatments in granulation tissue formation, inflammation, reepithelialization, and time to wound closure in a micropig *in vivo* model (11).

High pbserum is an enzyme cocktail, composed of collagenase PB220 at the highest concentration, lipase PB500, and liase PB72K. It has already demonstrated its effect in providing a better recovery of the skin in scars (12). High pbserum is approved in Europe, Latin America, Middle East, and North Africa. Registration in the UK is still in process. In Europe, the presentation is 2.0 High pbserum, which contains 2 mL of hyaluronic acid as the enzyme vehicle. In America 1.5 High pbserum is commercialized, with 1.5 mL of hyaluronic acid. The enzyme proportions are the same. In our clinical practice High pbserum enzymes have been used in cases of acute burns, in chronic irrigations, and in other accelerated wound healing and scarring processes. In our personal experience, unpublished data, we have also used the enzymes in five patients with arterial wounds; however, the outcomes were not as expected. On the contrary, the results were excellent in other wound healing cases without vascular involvement. In this study we show how High pbserum improves and accelerates the wound healing process in a patient with Fournier's gangrene, which has suffered from an extensive debridement. The results were seen after 1 week of the first application, achieving an 85% reduction in the depth of one of the cavities. After 1 month of treatment, most of the wounds were completely healed without adverse events. Our explanation for this patient is that collagenase in a high concentration has played a role in the second phase of wound healing, promoting fibroblast migration through the fibrin network, and reepithelialization by keratinocytes and epithelial stem cells. This action would lead to an improvement of the wound healing process in a shorter period of time.

In addition, the patient's perception was that High pbserum enzymes made a difference in his treatment. According to the patient, he experienced a rapid improvement, with reported pain of 0 on a scale of 10 at the end of treatment, and never had pain or discomfort during its application.

Conclusions

In conclusion, High pbserum recombinant enzymes show better and rapid wound healing, particularly in the recovery of

deep cavities generated by necrotizing fasciitis and in sutures raised after an extensive debridement. Further investigations and studies in wound healing are needed to conclude treatment recommendations.

Acknowledgments

The authors want to thank Dr. Benjamin Flickier and Dr. Gisella Herrera, the patient's treating physicians, for their trust and their vital support during the process. They also want to thank the physiotherapist Mariela Marin Estrada for the care provided to the patient, and are grateful to Dr. Estefanía Hurtado Gómez for her work in writing the article.

Disclosure

Conflict of interest: EP has no conflict of interest to declare. JLB is an employee of the company Proteos Biotech and he receives a salary for this purpose.

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

Authors contribution: EP contributed to the management and treatment of the patient, and the writing of the article. JLB contributed by providing the enzyme protocol and advising on the indications for the treatment and supervising the manuscript.

References

1. Fournier JA. Jean-Alfred Fournier 1832-1914. Gangrène foudroyante de la verge [overwhelming gangrene]. *Sem Med* 1883. Dis Colon Rectum. 1988 Dec;31(12):984-8. [CrossRef PubMed](#)
2. Hernández EH, Mosquera CG, De la Rosa V. Necrotizing fasciitis. *Rev. Arch Méd Camagüey*. 2015;19(6):654-664.
3. Laucks SS II. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am*. 1994;74(6):1339-1352. [CrossRef PubMed](#)
4. Eke N. Fournier's gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg*. 2000;87(6):718-728. [CrossRef PubMed](#)
5. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, et al. Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes. *J Urol*. 2009;181(5):2120-2126. [CrossRef PubMed](#)
6. Sparenborg JD, Brems JA, Wood AM, Hwang JJ, Venkatesan K. Fournier's gangrene: a modern analysis of predictors of outcomes. *Transl Androl Urol*. 2019;8(4):374-378. [CrossRef PubMed](#)
7. Safioleas M, Stamatakos M, Mouzopoulos G, Diab A, Kontzoglou K, Papachristodoulou A. Fournier's gangrene: exists and it is still lethal. *Int Urol Nephrol*. 2006;38(3-4):653-657. [CrossRef PubMed](#)
8. Saijo S, Kuramoto Y, Yoshinari M, Tagami H. Extremely extended Fournier's gangrene. *Dermatologica*. 1990;181(3):228-232. [CrossRef PubMed](#)
9. Xue M, Le NT, Jackson CJ. Targeting matrix metalloproteinases to improve cutaneous wound healing. *Expert Opin Ther Targets*. 2006;10(1):143-155. [CrossRef PubMed](#)
10. Gutiérrez-Fernández A, Inada M, Balbín M, et al. Increased inflammation delays wound healing in mice deficient in collagenase-2 (MMP-8). *FASEB J*. 2007;21(10):2580-2591. [CrossRef PubMed](#)
11. Riley KN, Herman IM. Collagenase promotes the cellular responses to injury and wound healing *in vivo*. *J Burns Wounds*. 2005;4(4):e8. [PubMed](#)
12. De Castro García MP, Muñoz Montaña JR. Multicenter clinical study to evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid and enzyme cocktail in scars. *Dermatología CMQ*. 2020;18(2):84-92. [Online](#)



Una valutazione economica di due sequenze terapeutiche nel trattamento di prima linea della rettocolite ulcerosa attiva da moderata a grave in Italia

Patrizio Armeni¹, Elena Compagnucci², Gionata Fiorino³, Vincenzo Lolli⁴, Grazia Mazzone⁵, Ambrogio Orlando⁶, Mariabeatrice Principi⁷, Roberto Ravasio⁸, Fernando Rizzello⁹, Edoardo Vincenzo Savarino¹⁰, Francesca Tombari¹¹

¹Associate Professor of Practice of GHNP division, SDA Bocconi School of Management; Coordinator of Health Economics and HTA area – CERGAS, Director of Operations – LIFT Lab, Roma - Italy

²UOC Farmacia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma - Italy

³UOS MICI, Dipartimento di Gastroenterologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; Dipartimento di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano - Italy

⁴Direttore U.O.C. Farmacia Ospedali Riuniti Padova Sud, Azienda ULSS 6 Euganea, Padova - Italy

⁵Azienda Sanitaria Locale Bari (ASL BA), Area Gestione Farmaceutica Territoriale, Bari - Italy

⁶Inflammatory Bowel Disease Unit, Department of Medicine, “Villa Sofia-Cervello” Hospital, Palermo - Italy

⁷UOC di Gastroenterologia, Dipartimento di Precisione e Medicina rigenerativa e Area Ionica (DiMePRE-J), Azienda Policlinico-Universitaria, Bari - Italy

⁸HEOR & RWE, PharmaLex Italy, Milano - Italy

⁹IBD Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna - Italy

¹⁰Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padua - Italy

¹¹U.O. Farmacia Clinica, Produzione e Ricerca, Dipartimento Farmaceutico Interaziendale, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

Economic evaluation of two therapeutic sequences in the first-line treatment of moderate to severe active ulcerative rectocolitis in Italy

Background: Vedolizumab (VDZ) and infliximab are used to treat moderate to severe ulcerative colitis (UC). The choice of the drug to use at first-line is often based on a combination of clinical and economic factors. The cost of treatment pathway is rarely considered. Therefore, this cost-consequence analysis (CCA) investigated the overall costs of treatment pathway for vedolizumab followed by infliximab (VDZ → IFX) compared to infliximab followed by vedolizumab (IFX → VDZ).

Methods: We used a published cost-consequence model (CCM), based on a targeted literature search reporting the time-on-treatment data for vedolizumab or infliximab in UC in first and second-line of treatment. CCM time horizon was defined by the length of treatment sequences. Considering the Italian hospital perspective, the CCA evaluated the biologic drugs acquisition costs, drug administration costs, hospitalization costs, switch costs, colectomy costs and third-line treatment costs. Third-line options included colectomy, tofacitinib, ustekinumab or dose escalation of second-line biologic.

Results: Over the 5.2-year time horizon (duration of the longer VDZ → IFX pathway), the mean cost per patient of VDZ → IFX pathway was slightly lower than the mean cost per patient of IFX → VDZ pathway (€ 86,339 vs 89,636). The CCM predicted that using VDZ as first-line treatment delayed the time to costly third-line therapies compared to first-line using IFX (VDZ-first-line median time-on-treatment 3.6-years and IFX-second-line 1.6-years; IFX-first-line 1.4-years and VDZ-second-line 2.3-years and third-line 1.5-years).

Conclusion: The CCA showed that a biologic treatment pathway that begins with first-line vedolizumab is not more expensive than one beginning with first-line infliximab and delayed the time to costly third-line.

Keywords: Cost-Consequence Analysis, Inflammatory Bowel Disease, Infliximab, Ulcerative Colitis, Ulcerative Rectocolitis, Vedolizumab

Received: December 18, 2023

Accepted: February 8, 2024

Published online: March 2, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Roberto Ravasio

email: roberto.ravasio@pharmalex.com

Introduzione

La rettocolite ulcerosa (*Ulcerative Rectocolitis*, RCU) è una malattia infiammatoria cronica intestinale (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) che interessa primariamente il retto, potendosi estendere anche ad altre porzioni del colon (proctite, colite sinistra, pancolite) (1,2). È caratterizzata da



periodi alterni di riacutizzazione e di remissione clinica ed endoscopica (3). Il principale sintomo è costituito dal sanguinamento rettale, al quale possono aggiungersi tenesmo, diarrea, dolore addominale e calo del peso corporeo (3). La RCU si manifesta solitamente tra i 30 e i 50 anni, con un'incidenza annua che varia nel modo dai 9 ai 20 casi ogni 100.000 abitanti (4). La presenza di questa malattia infiammatoria genera per il soggetto che ne soffre una compromissione della qualità di vita e per i Servizi Sanitari un importante onere economico (4,5).

Due dei principali *endpoint* clinici a cui dovrebbe mirare l'attuale strategia di trattamento della RCU sono la remissione clinica completa senza steroidi e la guarigione mucosale (6). Una rapida risoluzione dei sintomi e il controllo della malattia nel lungo periodo sono obiettivi di primaria importanza (7,8).

Sebbene, a oggi, non sia disponibile una cura definitiva per la RCU, l'avvento prima degli anticorpi monoclonali diretti contro il fattore di necrosi tumorale alfa (infliximab, adalimumab e golimumab) e, successivamente, degli anticorpi monoclonali anti-integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) o anti-interleuchina 12/23 (ustekinumab) e delle *Small Molecule Drugs* (filgotinib, tofacitinib, upadacitinib) ha sensibilmente modificato il trattamento della RCU da moderata a grave (9-12).

Il progresso clinico portato dall'era dei biologici e il loro utilizzo nella pratica clinica ha però determinato un aumento della spesa farmacologica a carico dei Servizi Sanitari. Pertanto, per efficientare le risorse economiche a disposizione, diventa fondamentale identificare una strategia terapeutica che permetta di raggiungere una veloce risposta clinica nella fase di induzione e una prolungata remissione della malattia nella successiva fase di mantenimento.

Dal momento che è possibile che, nel corso della propria storia clinica, un paziente con RCU affronti la progressione della malattia, è altrettanto plausibile che venga sottoposto a differenti trattamenti farmacologici. Per questo, sempre nell'ottica dell'efficientamento delle risorse disponibili e della sostenibilità economica, diviene fondamentale ottimizzare il percorso terapeutico della RCU in fase attiva da moderata a grave, identificando quale sequenza di farmaci sia la più conveniente in termini di beneficio clinico e di costo di trattamento.

La presente analisi è stata quindi condotta con l'obiettivo di fornire ai decisori un momento di riflessione di natura economico-sanitaria sulle modalità di trattamento della RCU attiva da moderata a grave nei pazienti adulti naïve al trattamento biologico (*bio-naïve*), che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA) o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie. Nello specifico, replicando al contesto italiano una precedente esperienza condotta nel Regno Unito (13), la presente analisi ha valutato se nella pratica clinica la sequenza che prevede l'utilizzo in prima linea di vedolizumab (VDZ) seguito da un inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa (anti-TNF α) in seconda linea determini un'allocatione più efficiente delle risorse disponibili rispetto alla sequenza che prevede l'utilizzo di un anti-TNF α in prima linea seguito da VDZ in seconda linea.

Metodi

Tipologia di valutazione economica

Dal momento che il disegno della presente valutazione economica è costituito dalla conduzione di un'analisi dei costi e delle conseguenze associati a due differenti sequenze terapeutiche, la *Cost-Consequence Analysis* (CCA) costituisce una tipologia di valutazione economica idonea a presentare tali informazioni (14). La CCA è un tipo di analisi economica che valuta un'ampia gamma di costi e di conseguenze associati a tecnologie sanitarie o a percorsi di trattamento, riportandoli separatamente, senza alcuna espressione aggregata (14).

Popolazione target

La popolazione considerata nella CCA è costituita da pazienti adulti con RCU in fase attiva, di grado da moderato a grave, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale (inclusi 6-MP o AZA) o che risultano intolleranti o per cui esiste una controindicazione medica a queste terapie.

Modello di sequenziamento

Vedolizumab (15,16) e gli anti-TNF α infliximab (IFX) (17-20), adalimumab (ADA) (21,22) e golimumab (GOL) (23,24) sono farmaci biologici attualmente rimborsati e utilizzati in Italia per il trattamento della RCU attiva da moderata a grave. La decisione di quale farmaco utilizzare nelle differenti linee di trattamento è guidata dall'indicazione di rimborsabilità (16,18,20,22,24), seguita dalla valutazione di fattori clinici e del prezzo del farmaco, quest'ultimo spesso considerato su base annua e raramente come possibile sequenza di trattamenti. Pertanto, nella presente CCA, si è deciso di indagare se la scelta del biologico da somministrare in prima linea nei pazienti *bio-naïve* con RCU potesse influenzare il tempo di permanenza in trattamento e i costi complessivi della sequenza terapeutica.

La CCA è stata condotta utilizzando un preesistente modello di sequenziamento riferito al Regno Unito (UK) (13), grazie al quale sono stati confrontati i costi di trattamento associati a due sequenze terapeutiche alternative:

- i. VDZ somministrato in prima linea, a fallimento della terapia convenzionale, seguito, in seconda linea, da un anti-TNF α ;
- ii. anti-TNF α somministrato in prima linea, a fallimento della terapia convenzionale, seguito, in seconda linea, da VDZ.

L'attività di validazione dei dati di input, che ha consentito di adattare al contesto italiano il modello di sequenziamento UK (13) è avvenuta tramite la conduzione di un *Expert Panel* che ha coinvolto 5 gastroenterologi, 4 farmacisti ospedalieri e 1 farmacoeconomista (25). A ciascuno di loro, durante un tavolo di discussione, è stato presentato il modello di sequenziamento e chiesto di esprimere una propria valutazione sulla struttura e sui valori associati ai principali parametri. I risultati dell'*Expert Panel* sono presentati in dettaglio in un altro documento al quale si rimanda (25).

Orizzonte temporale

Dato che prolungare il tempo al successivo trattamento dovrebbe determinare un effetto positivo sullo stato di salute del paziente, la scelta dell'orizzonte temporale deve permettere di rilevare, se presenti, eventuali differenze temporali tra le due sequenze di trattamento confrontate. Dal momento che non si esclude a priori che le due sequenze terapeutiche alternative possano essere caratterizzate da differenti durate di trattamento, al fine di rendere omogeneo il confronto in termini di orizzonte temporale osservato e, quindi, di correlato consumo di risorse, nella CCA è stato ipotizzato il ricorso alla somministrazione di una terza linea di trattamento nel caso che una delle due sequenze raggiungesse prima dell'altra il fallimento della seconda linea.

Trattamenti considerati

Dal momento che, in relazione alla popolazione target e all'opinione espressa dall'*Expert Panel* (25), il mix dei farmaci anti-TNF α che vengono utilizzati nella prima linea di trattamento della RCU attiva da moderata a grave è costituito unicamente da infliximab nelle sue varie formulazioni (originatore somministrato mediante infusione endovenosa [IFX_{Ori} IV] (17), biosimilare somministrato mediante infusione endovenosa [IFX_{Bio} IV] (19) e biosimilare somministrato per via sottocutanea [IFX_{Bio} SC] (19)), la CCA è stata condotta considerando le due seguenti sequenze terapeutiche: i) VDZ somministrato in prima linea, a fallimento della terapia convenzionale, seguito, in seconda linea, da IFX (VDZ \rightarrow IFX); ii) IFX somministrato in prima linea, a fallimento della terapia convenzionale, seguito, in seconda linea, da VDZ (IFX \rightarrow VDZ). La Tabella 1 riporta nel dettaglio la corrispondente percentuale di utilizzo e il relativo schema posologico delle formulazioni di infliximab, validate dall'*Expert Panel* (25). Lo stesso mix di utilizzo di infliximab considerato nella prima linea è stato applicato alla seconda linea.

TABELLA 1 - Anti-TNF α : percentuale di utilizzo e schema di somministrazione

Anti-TNF α	% di utilizzo	Schema di somministrazione	Fonte
IFX _{Ori} IV	5,00%	5mg/kg: settimana 0, 2, 6; poi ogni 8 settimane	(17,25)
IFX _{Bio} IV	91,60%	5mg/kg: settimana 0, 2, 6; poi ogni 8 settimane	(19,25)
IFX _{Bio} SC	3,40%	5mg/kg: settimana 0, 2; 4 settimane dopo l'ultima somministrazione endovenosa 120 mg ogni 2 settimane	(19,25)

In accordo con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche di prodotto (RCP) per VDZ IV è stato considerato lo schema posologico che prevede la somministrazione di 300 mg mediante infusione endovenosa alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente ogni 8 settimane (15).

Con l'obiettivo di tenere conto di quanto avviene nella pratica clinica e in linea con quanto indicato dall'*Expert Panel*

(25), nel modello di sequenziamento è stato assunto che, sia in prima che in seconda linea, una percentuale di pazienti, manifestando una riduzione della risposta, possa trarre beneficio da un'ottimizzazione del trattamento. Nel caso dei pazienti trattati con VDZ, l'*Expert Panel* ha assunto che l'ottimizzazione corrisponda a un aumento della frequenza di somministrazione ogni 4 settimane, mentre, nei pazienti trattati con infliximab, è stato assunto un aumento del dosaggio a 10 mg/kg, semplificando di fatto la variabilità dell'ottimizzazione di quest'ultimo poiché sono utilizzabili aumenti intermedi da 5 mg/kg a 10 mg/kg, nonché la riduzione dell'intervallo di somministrazione fino a 4 settimane (25).

Nella CCA, indipendentemente dalla linea di trattamento, per VDZ è stata considerata una percentuale di ottimizzazione del trattamento del 20% (27). In assenza di specifici dati di letteratura, a infliximab è stata associata la stessa percentuale di ottimizzazione del trattamento. Ai fini della stima del costo di trattamento nella CCA si è assunto che l'ottimizzazione si possa verificare dopo almeno sei mesi di trattamento, indipendentemente dal farmaco biologico somministrato.

Sulla base di quanto proposto da una ricerca di mercato, rivista e validata dall'*Expert Panel* (25), la Tabella 2 presenta, distinguendo per sequenza di trattamento, la percentuale di utilizzo delle possibili opzioni di trattamento somministrate a fallimento della seconda linea:

- ottimizzazione del trattamento farmacologico somministrato in seconda linea;
- interruzione del trattamento farmacologico somministrato in seconda linea ed inizio del trattamento di terza linea con tofacitinib (TOF);
- interruzione del trattamento farmacologico somministrato in seconda linea ed inizio del trattamento di terza linea con ustekinumab (UST);
- interruzione del trattamento farmacologico somministrato in seconda linea e successiva terapia chirurgica.

TABELLA 2 - Trattamento di terza linea: percentuale di utilizzo

Terza linea	VDZ \rightarrow IFX	IFX \rightarrow VDZ	Fonte
	% di utilizzo	% di utilizzo	
Ottimizzazione IFX	20,00%		(25,27)
Ottimizzazione VDZ		20,00%	(25,27)
Tofacitinib	31,25%	31,25%	(25)
Ustekinumab	43,75%	43,75%	(25)
Terapia chirurgica	5,00%	5,00%	(25)

VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

Come fatto per VDZ e IFX, anche per UST è stato assunto che, sia in prima che in seconda linea, una percentuale di pazienti, manifestando una riduzione della risposta, possa trarre beneficio da un'ottimizzazione del trattamento che, in questo caso, corrisponderebbe a un aumento della frequenza di somministrazione passando da ogni 12 a ogni 8 settimane. Sulla base di quanto riportato in letteratura (26), indipendentemente dalla linea di trattamento, per UST è stata considerata

una percentuale di ottimizzazione del trattamento del 74%. Anche in questo caso si è assunto che l'ottimizzazione si possa verificare dopo almeno sei mesi di trattamento con UST.

Persistenza in trattamento

In linea con quanto adottato nel modello di sequenziamento originario (13) la persistenza in trattamento è determinata dalla *Duration of Treatment (DoT)* mediana associata ai farmaci biologici somministrati in prima e in seconda linea. La DoT mediana definisce il tempo che intercorre tra l'inizio di una linea di trattamento e la successiva. Essa, in aggiunta allo schema posologico, è fondamentale per calcolare il costo complessivo della sequenza di trattamento.

Le DoT considerate nella CCA per VDZ e per IFX in prima e in seconda linea riflettono i risultati di una revisione della letteratura condotta con l'obiettivo di stimare la persistenza in trattamento per VDZ e anti-TNF α in popolazioni che non hanno ricevuto un precedente trattamento con biologico (*bio-naïve*) o in popolazioni in cui il trattamento con un biologico è fallito (*bio-exposed*) (13). La revisione della letteratura è stata condotta consultando la banca dati PubMed per il periodo compreso tra il 1° gennaio 2019 e il 20 dicembre 2021 (13). Sono stati considerati gli studi che menzionavano UC/RCU, VDZ, ADA, IFX o TNF nel titolo o nell'abstract; ciascuno di essi doveva riportare dati per la persistenza, l'interruzione o la durata del trattamento (13). Il processo di revisione della letteratura ha identificato 19 studi utili eleggibili, di cui:

- 14 studi (n = 7.690) hanno riportato i dati per gli anti-TNF α biologici nei pazienti naïve ai biologici;
- 7 studi (n = 585) hanno riportato i dati per VDZ nei pazienti naïve ai biologici;
- 1 studio (n = 47) ha riportato i dati per gli anti-TNF α nei pazienti esposti al trattamento biologico;
- 5 studi (n = 549) hanno riportato i dati per VDZ nei pazienti esposti al trattamento biologico.

La Figura 1, sulla base dei dati raccolti dalla revisione della letteratura (13), presenta la durata in anni, suddivisa per linee di trattamento, delle due sequenze confrontate. Nel paziente con RCU attiva da moderata a grave l'utilizzo di VDZ in prima linea ritarda di 1,5 anni l'accesso alle terapie di terza linea rispetto a quanto accade invece per il paziente che inizia la sequenza di trattamento con IFX (Fig. 1).

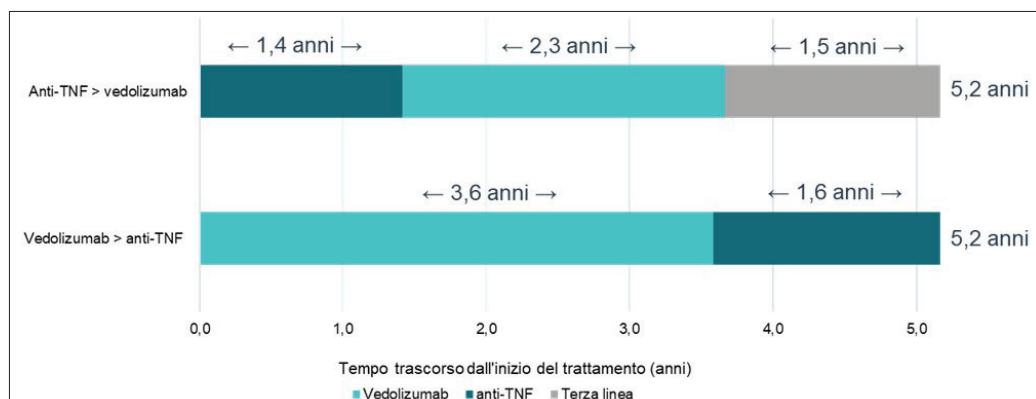


FIGURA 1 - DoT delle sequenze terapeutiche. VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

Prospettiva di analisi

La CCA è stata condotta considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), includendo i costi diretti sanitari determinati dalle due sequenze terapeutiche confrontate nel trattamento dei pazienti adulti con RCU in fase attiva, di grado da moderato a grave. In particolare, sono stati considerati i costi di acquisto dei farmaci biologici, i relativi costi di somministrazione (quando presenti), il costo delle ospedalizzazioni correlate alla RCU, il costo del cambio di trattamento (*switch*) e il costo della terapia chirurgica.

Costi di trattamento

Costo di acquisto dei farmaci biologici

Nel caso base della CCA, per ciascun farmaco biologico è stato considerato il rispettivo prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni di legge. La Tabella 3 riporta in dettaglio per ciascun

TABELLA 3 - Farmaci biologici: costo medio annuo di trattamento

Biologico	Costo di trattamento*	
	Primo anno	Secondo anno e successivi
Prima o seconda linea		
Vedolizumab IV	€ 17.509,94	€ 16.695,53
Infliximab**	€ 11.689,16	€ 11.390,15
Terza linea		
Tofacitinib***	€ 10.813,74	€ 9.371,90
Ustekinumab****	€ 22.003,89	€ 18.421,86

*Per VDZ, anti-TNF α e UST il relativo costo di trattamento tiene conto anche dell'effetto determinato dall'ottimizzazione.

**5,0% originatore somministrato mediante infusione endovenosa (IFX_{ori} IV), 91,6% biosimilare somministrato mediante infusione endovenosa (IFX_{bio} IV) e 3,4% biosimilare somministrato per via sottocutanea (IFX_{bio} SC).

***Nella CCA sono state considerate la dose raccomandata di 10 mg somministrati per via orale due volte al giorno per l'induzione per 8 settimane e la dose di mantenimento di 5 mg somministrati per via orale due volte al giorno.

****Nella CCA è stato assunto che il trattamento con ustekinumab venga iniziato con una singola dose di 390 mg per via endovenosa (paziente con peso corporeo di 70 kg), mentre la prima dose di 90 mg somministrata per via sottocutanea deve essere somministrata alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa per poi essere somministrata ogni 12 settimane oppure ogni 8 settimane in presenza dell'ottimizzazione del trattamento.

biologico il costo medio annuo di trattamento, distinguendo tra primo e successivi anni. Nello specifico, il costo medio annuo di trattamento (primo e successivi anni) associato a VDZ, a IFX e a UST tiene conto del corrispondente effetto dell'ottimizzazione del dosaggio in presenza di perdita di efficacia.

Nella CCA la valorizzazione del costo medio annuo in terza linea con TOF o UST è stata effettuata considerando la media semplice tra primo e successivi anni di trattamento. Nello specifico, per TOF è stato utilizzato un costo medio annuo di trattamento di € 10.092,82, mentre per UST di € 20.212,88.

Ogni volta che lo schema posologico lo ha richiesto, in accordo con le Linee Guida AIFA (28), la relativa dose di somministrazione è stata stimata considerando un paziente tipo con peso medio corporeo di 70 kg.

Costo di somministrazione

La somministrazione dei farmaci biologici per via endovenosa è stata valorizzata considerando come *proxy* l'importo di € 9,71 rimborsato dal SSN per la tariffa (cod. 99.25) "iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore" (29), in aggiunta all'importo di € 20,66 (cod. 89,7 - "visita generale") utilizzato come *proxy* per valorizzare la visita gastroenterologica (29). Dal momento che si assume che vengano effettuate dal paziente o dal caregiver senza costi a carico del SSN, alle somministrazioni sottocutanee od orali è stato associato il solo costo per la visita gastroenterologica (€ 20,66), effettuata ogni 3 mesi al rinnovo del piano terapeutico.

Costo di ospedalizzazione

Grazie ai risultati di una recente analisi retrospettiva di *Real World Evidence* (RWE) condotta su un campione di circa 3 milioni di assistiti afferenti alle Aziende Sanitarie Locali (ASL) della Regione Lazio (30), è stato possibile associare un costo medio annuo per le ospedalizzazioni correlate alla RCU per i pazienti trattati con VDZ o IFX, distinguendo tra prima e seconda linea. L'analisi di RWE è stata condotta con lo scopo di fornire evidenze circa i consumi di risorse sanitarie per la gestione dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in trattamento biologico. Sulla base dei risultati dell'analisi di RWE, ai pazienti trattati in prima linea con VDZ o con IFX è stato associato un costo medio annuo per l'ospedalizzazione da RCU di € 896,00 e di € 966,00, rispettivamente (30). Differentemente, ai soggetti trattati in seconda linea con VDZ o con IFX è stato associato un costo medio annuo per l'ospedalizzazione da RCU di € 1.282,00 e di € 1.752,00, rispettivamente (30). In assenza di uno specifico dato per la terza linea di trattamento, nella CCA è stato considerato come *proxy* il costo medio annuo per l'ospedalizzazione da RCU di € 1.426,00 associato ai pazienti trattati in seconda linea con UST (30).

Costo del cambio di trattamento

Su indicazione dell'*Expert Panel* (25), in presenza del cambio di trattamento biologico, è stato considerato un costo di € 120,06, determinato dall'esecuzione di una valutazione endoscopica e di una visita gastroenterologica. Per la prima

prestazione è stata considerata la tariffa di € 99,40 rimborsata dal SSN per la prestazione "esofagogastroduodenoscopia (EGD) con biopsia" (cod. 45.16), mentre, per la seconda, è stata considerata come *proxy* la tariffa di € 20,66 rimborsata dal SSN per la prestazione "visita generale" (cod. 89.7).

Costo della terapia chirurgica

L'approccio chirurgico per il trattamento della RCU prevede tre distinti momenti riguardanti prima l'esecuzione della colectomia con posizionamento di un'ileostomia, poi l'esecuzione della proctectomia con confezionamento di J-pouch e, infine, la chiusura dell'ileostomia (25). L'intervento di colectomia con posizionamento di un'ileostomia è stato valorizzato considerando un importo di € 9.225,50 corrispondente alla media semplice delle tariffe di € 7.133,00 e di € 11.318,00 rimborsate dal SSN rispettivamente per il DRG149 (Interventi maggiori su intestino crasso e tenue senza CC) e per il DRG570 (Interventi maggiori su intestino crasso e tenue con CC senza diagnosi gastrointestinale maggiore). Anche l'intervento di proctectomia con confezionamento di J-pouch è stato valorizzato considerando lo stesso importo di € 9.225,50 associato alla colectomia con posizionamento di ileostomia. L'intervento di chiusura di ileostomia è stato invece valorizzato considerando un importo di € 4.491,00 corrispondente a quanto rimborsato dal SSN per il DRG153 (Interventi minori su intestino crasso e tenue senza CC). Sommando i costi associati alle tre fasi si ottiene un importo complessivo di € 22.942,00 per l'esecuzione e il completamento della terapia chirurgica.

Costo della terza linea

La Tabella 4, alla luce di quanto descritto nel paragrafo "Trattamenti considerati", riporta il costo medio annuo di trattamento della terza linea, distinguendo tra le due sequenze alternative.

TABELLA 4 - Trattamento di terza linea: costo medio annuo di trattamento

Terza linea	VDZ → IFX	IFX → VDZ
	% di utilizzo	% di utilizzo
Ottimizzazione IFX	20,00%	
Ottimizzazione VDZ		20,00%
Tofacitinib	31,25%	31,25%
Ustekinumab	43,75%	43,75%
Intervento chirurgico (colectomia)	5,00%	5,00%
Costo medio annuo ponderato*	€ 17.322,90	€ 18.857,78

VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

*Al fine del calcolo del costo medio annuo di trattamento per la terza linea per ustekinumab è stato considerato che il 74% dei pazienti dopo sei mesi di trattamento ricorra all'ottimizzazione, vale a dire a una riduzione del tempo di somministrazione da ogni 12 settimane a ogni 8 settimane (26).

Analisi di sensibilità

Con l'obiettivo di valutare la solidità dei risultati stimati nel caso base della CCA sono state condotte un'analisi deterministica e un'analisi di scenario. L'analisi deterministica ha

ricalcolato i risultati del caso base facendo variare del $\pm 20\%$ i valori dei principali parametri del modello: i) DoT di VDZ nella prima linea di trattamento; ii) DoT di VDZ nella seconda linea di trattamento; iii) DoT di IFX nella prima linea di trattamento; iv) DoT di IFX nella seconda linea di trattamento; v) costo delle ospedalizzazioni; vi) costo della terapia chirurgica. Dal momento che quello utilizzato nel caso base potrebbe non rispecchiare il prezzo di cessione dei farmaci biologici praticato alle strutture sanitarie, l'analisi di scenario ha invece stimato l'impatto sui risultati di alcune ipotesi di sconto applicate ai prezzi di acquisto di VDZ, di IFX, di TOF e di UST. Rispetto al caso base, vengono presentati cinque scenari alternativi in ciascuno dei quali, facendo riferimento a quanto pubblicato nel rapporto AIFA (aggiornamento dicembre 2022) in tema di biosimilari (31), viene mantenuto fisso uno sconto aggiuntivo del 38,13% per IFX_{ori} IV, dell'80,37% per IFX_{bio} IV e del 24,50% per IFX_{bio} SC, mentre, in assenza di specifiche informazioni, viene fatto variare lo sconto aggiuntivo applicato ai prezzi di acquisto di VDZ, TOF e UST dal 10% al 50%, con scaglioni incrementali di 10 punti percentuali.

Risultati

Risultati della CCA

La Figura 2 illustra i risultati della CCA per le sequenze terapeutiche VDZ \rightarrow IFX e IFX \rightarrow VDZ nel trattamento dei pazienti adulti con RCU attiva da moderata a grave. In 5,2 anni, a fronte di un maggiore arco temporale che intercorre tra l'inizio della prima e la fine della seconda linea (5,2 anni vs 3,7 anni) e quindi di un ritardo al ricorso della terza linea, la sequenza VDZ \rightarrow IFX (prima linea € 64.755 + seconda linea € 21.584 = € 86.339) determina il minor costo medio di trattamento rispetto alla sequenza IFX \rightarrow VDZ (prima linea € 18.126 + seconda linea € 41.956 + terza linea € 29.554 = € 89.636) (Tab. 5). Il percorso che prevede VDZ in prima linea determina una riduzione dei costi di trattamento di € 3.297 rispetto a quello che prevede IFX in prima linea, grazie a una maggiore persistenza e a una riduzione dei costi delle successive linee.

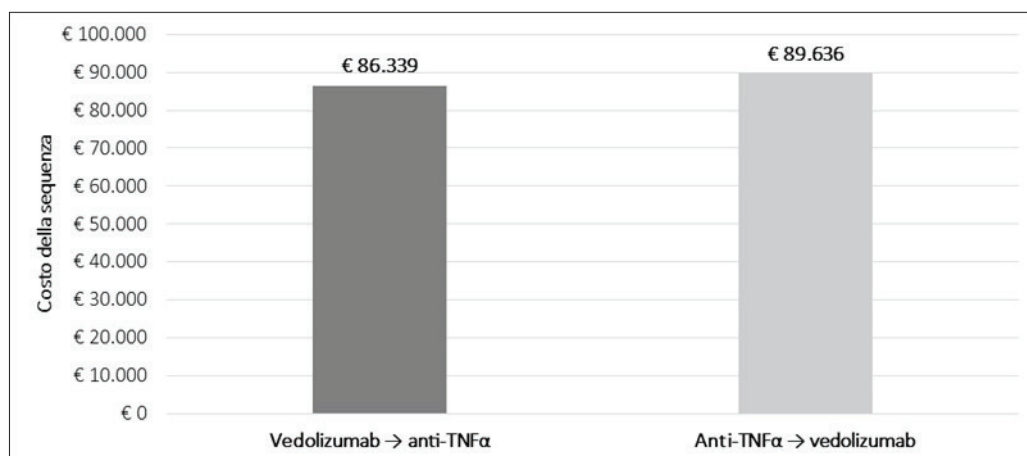


FIGURA 2 - Risultati della CCA. VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

TABELLA 5 - Risultati CCA

Sequenza	Prima linea	Seconda linea	Terza linea	Totale
VDZ \rightarrow IFX				
Persistenza in trattamento (anni)	3,6	1,6	0,0	5,2
Costo di trattamento	€ 64.755	€ 21.584	€ 0	€ 86.339
IFX \rightarrow VDZ				
Persistenza in trattamento (anni)	1,4	2,3	1,5	5,2
Costo di trattamento	€ 18.126	€ 41.956	€ 29.554	€ 89.636
Delta VDZ \rightarrow IFX vs IFX \rightarrow VDZ				-€ 3.297

VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

Analisi deterministica

L'analisi di sensibilità deterministica mostra come le DoT di IFX nella prima e nella seconda linea di trattamento costituiscano i parametri in grado di influenzare maggiormente i risultati del caso base della CCA (Fig. 3). Da notare però come nessuno di essi determini una variazione tale da generare una differenza significativa tra i costi di trattamento delle due sequenze osservate (Fig. 3).

Analisi di scenario

I risultati delle analisi di scenario, finalizzati a stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto adottate per il calcolo del costo di trattamento delle due sequenze, sono riportati nella Tabella 6. Considerando tutte le assunzioni di sconto applicate ai farmaci biologici, nei cinque scenari alternativi proposti la sequenza terapeutica che prevede la somministrazione in prima linea di VDZ determina sempre il minor costo di trattamento (Tab. 6).

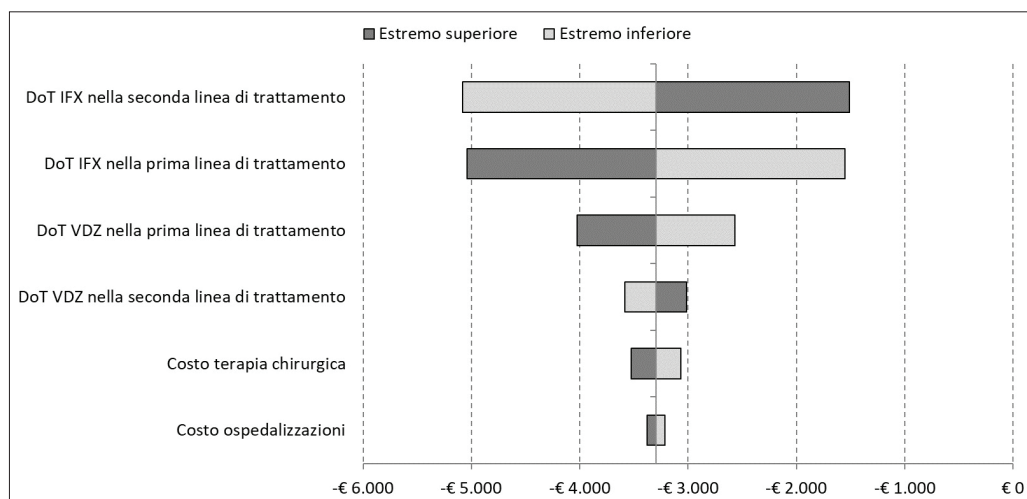


FIGURA 3 - Analisi deterministica: risultati.
DoT = durata del trattamento; VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

TABELLA 6 - Analisi di scenario: risultati

Scenario	VDZ → IFX	IFX → VDZ	Differenza
Caso Base ⁽¹⁾	€ 86.339	€ 89.636	-€ 3.297
Scenario alternativo 1 ⁽²⁾	€ 66.244	€ 70.622	-€ 4.378
Scenario alternativo 2 ⁽³⁾	€ 60.180	€ 64.191	-€ 4.011
Scenario alternativo 3 ⁽⁴⁾	€ 54.116	€ 57.759	-€ 3.643
Scenario alternativo 4 ⁽⁵⁾	€ 48.052	€ 51.328	-€ 3.276
Scenario alternativo 5 ⁽⁶⁾	€ 41.988	€ 44.896	-€ 2.908

VDZ = vedolizumab; IFX = infliximab.

- (1) Per tutti i trattamenti sono stati considerati i rispettivi prezzi *ex-factory* al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge.
- (2) Rispetto al caso base, per IFX_{ori} IV è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 38,13%, per IFX_{bio} IV uno sconto aggiuntivo dell'80,37% e per IFX_{bio} SC uno sconto aggiuntivo del 24,50%, mentre per VDZ, TOF e UST è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 10%.
- (3) Rispetto al caso base, per IFX_{ori} IV è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 38,13%, per IFX_{bio} IV uno sconto aggiuntivo dell'80,37% e per IFX_{bio} SC uno sconto aggiuntivo del 24,50%, mentre per VDZ, TOF e UST è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 20%.
- (4) Rispetto al caso base, per IFX_{ori} IV è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 38,13%, per IFX_{bio} IV uno sconto aggiuntivo dell'80,37% e per IFX_{bio} SC uno sconto aggiuntivo del 24,50%, mentre per VDZ, TOF e UST è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 30%.
- (5) Rispetto al caso base, per IFX_{ori} IV è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 38,13%, per IFX_{bio} IV uno sconto aggiuntivo dell'80,37% e per IFX_{bio} SC uno sconto aggiuntivo del 24,50%, mentre per VDZ, TOF e UST è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 40%.
- (6) Rispetto al caso base, per IFX_{ori} IV è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 38,13%, per IFX_{bio} IV uno sconto aggiuntivo dell'80,37% e per IFX_{bio} SC uno sconto aggiuntivo del 24,50%, mentre per VDZ, TOF e UST è stato considerato uno sconto aggiuntivo del 50%.

Discussione

Data la natura cronica della RCU, più che condurre un confronto tra le singole linee, appare importante identificare quale sequenza di trattamenti sia in grado di determinare il maggior beneficio clinico in rapporto al costo sostenuto dal SSN. In quest'ottica, dal momento che è caratterizzata da

una significativa valenza economica (identificazione delle risorse sanitarie consumate), la durata del trattamento ricopre un ruolo di primaria importanza. Lungo un orizzonte temporale di 5,2 anni, in virtù di un accesso ritardato alla terza linea di 1,5 anni, la sequenza che prevede la somministrazione in prima linea di VDZ nella popolazione *bio-naïve* con RCU attiva da moderata a grave determina il minor costo di trattamento rispetto alla sequenza con IFX in prima linea (€ 86.339 vs € 89.636). Anche se minima, la differenza del costo di trattamento (-€ 3.297) dimostra come l'analisi di un percorso di cura che riflette i costi a lungo termine possa produrre risultati differenti rispetto a quelli attesi per analisi di breve periodo (p. es., un anno) condotte su singole molecole. Vale a dire che a fronte di un orizzonte temporale di lungo periodo la somministrazione di VDZ in prima linea non determinerebbe un aumento dei costi di trattamento a carico del SSN, ma un efficientamento del percorso di cura dei pazienti adulti *bio-naïve* con RCU attiva da moderata a grave che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale.

Dal momento che, per replicare ciò che potrebbe avvenire nella pratica clinica, è stato fatto ricorso a un preesistente modello di simulazione (13), risulta opportuno interpretare i risultati della CCA alla luce delle seguenti osservazioni. Una prima osservazione ricade sull'adozione dell'orizzonte temporale. L'analisi del caso base ha considerato un orizzonte temporale sufficientemente lungo da includere, se presenti, le differenze di DoT tra le due sequenze confrontate e, conseguentemente, di numero di linee di trattamento somministrate e di costi ad esse associati. Sulla base dell'analisi condotta nel Regno Unito (13), alla sequenza VDZ → IFX è stata associata una durata di trattamento di 5,2 anni, di cui 3,6 anni in prima linea con VDZ e 1,6 anni in seconda linea con IFX, mentre alla sequenza IFX → VDZ è stata associata una durata di trattamento di 3,7 anni, di cui 1,4 in prima linea con IFX e 2,3 anni in seconda linea con VDZ. Nel caso in cui la CCA avesse confrontato questi due differenti orizzonti temporali (5,2 anni vs 3,7 anni), non avrebbe, di fatto, pesato

l'effetto economico associato all'accesso anticipato alla terza linea di trattamento (ottimizzazione trattamento di seconda linea, trattamento con un terzo agente biologico [TOF o UST], terapia chirurgica, ecc.) da parte dei pazienti che iniziano il percorso terapeutico con IFX. Perciò, affinché i due orizzonti temporali fossero di uguale durata (5,2 anni ciascuno) e il confronto economico fosse omogeneo, alla sequenza IFX → VDZ è stato aggiunto il ricorso alla terza linea di trattamento per un periodo di 1,5 anni.

Una seconda osservazione riguarda la fonte dei dati clinici (13) da cui sono state estrapolate le DoT associate alle prime e alle seconde linee di trattamento delle sequenze confrontate. Come indicato nel testo, il processo di revisione della letteratura ha identificato 19 studi utili, di cui 14 hanno riportato i dati per gli anti-TNF α somministrati a 7.690 pazienti *bio-naïve*, 7 hanno riportato i dati per VDZ somministrato a 585 pazienti *bio-naïve*, 5 hanno riportato i dati per VDZ somministrato nei pazienti *bio-exposed* e 1 ha riportato i dati per gli anti-TNF α somministrati nei pazienti *bio-exposed* (13). Dal momento che, soprattutto in quest'ultimo caso (anti-TNF α nei pazienti *bio-exposed*), l'esiguità del numero di studi e del correlato numero di pazienti potrebbe nascondere una variabilità della DoT associata, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica finalizzata a indagare l'impatto della variabilità delle durate di trattamento sul risultato del caso base. Le permanenze in trattamento di prima e seconda linea associata a IFX rappresentano, tra tutti quelli considerati, i parametri che determinano la maggiore incertezza sul risultato del caso base. Va comunque precisato che anche a fronte di sensibili variazioni ($\pm 20\%$ rispetto al valore del caso base) delle DoT associate a IFX, permarrrebbe il vantaggio economico a favore della sequenza VDZ → IFX.

Una terza osservazione è collegata alla scelta dei prezzi di acquisto dei farmaci biologici. Nel caso base il confronto tra le sequenze è stato effettuato considerando per ciascun farmaco biologico il corrispettivo prezzo *ex-factory* al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge, ma al lordo di qualsiasi ulteriore sconto negoziato. È quindi verosimile affermare che i risultati del caso base potrebbero non riflettere i costi di cessione dei farmaci biologici attualmente praticati alle strutture sanitarie. Con l'obiettivo, quindi, di replicare ciò che avviene nella pratica clinica è stata condotta un'analisi di scenario grazie alla quale, rispetto al caso base, sono stati applicati sconti addizionali ai farmaci biologici. Considerando i cinque scenari alternativi ipotizzati, la sequenza VDZ → IFX è rimasta sempre *cost-saving* rispetto alla sequenza IFX → VDZ (range variazione dei risultati: da -€ 4.378 a -€ 2.908), confermando i risultati del caso base.

Una quarta osservazione è inerente alla scelta del mix di farmaci biologici individuati per definire il trattamento con anti-TNF α . Come riportato nella sezione metodi, la totalità dei dati di input del modello è stata validata dall'*Expert Panel* (25), compreso il mix di farmaci biologici considerati per la classe anti-TNF α . Nello specifico l'*Expert Panel* ha ritenuto che, con riferimento al contesto italiano, la totalità dei pazienti con RCU attiva da moderata a grave che non ha risposto alla terapia convenzionale venga trattata con infliximab, di cui il 95% con il biosimilare (IV e SC) (25). Ciò è in linea con quanto indicato dallo *statement 2* riportato nell'aggiornamento delle

Linee Guida IG-IBD che “*per gli adulti con RCU attiva da moderata a grave, refrattaria alla terapia convenzionale e naïve ai biologici, suggerisce di utilizzare infliximab rispetto ad adalimumab e a golimumab per l'induzione e la remissione*” (32).

Nella CCA, oltre ai costi farmacologici, sono stati considerati anche i costi associati alle ospedalizzazioni e alla terapia chirurgica. L'analisi deterministica ha evidenziato come anche a fronte di una sensibile variazione ($\pm 20\%$) dei valori considerati nel caso base per questi costi il risultato del confronto tra le due sequenze rimanga pressoché invariato.

Conclusioni

Alla luce dei risultati ottenuti, è possibile affermare che il ricorso alla sequenza di trattamento che prevede la somministrazione di VDZ in prima linea costituisca una valida strategia di ottimizzazione dell'impiego delle risorse sanitarie associate al trattamento dei pazienti con RCU in fase attiva, di grado da moderato a grave, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie. Essendo questa una conclusione preliminare basata sull'utilizzo di un modello di simulazione, si ritiene che future analisi economiche fondate su studi clinici orientati al percorso di trattamento piuttosto che al confronto di singoli farmaci contribuiranno a rispondere a eventuali rimanenti aree di incertezza.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interests. SEV has served as speaker for Abbvie, Agave, AGPharma, Alfasigma, Aurora Pharma, CaDiGroup, Celltrion, Dr Falk, EG Stada Group, Fenix Pharma, Fresenius Kabi, Galapagos, Janssen, JB Pharmaceuticals, Innovamedica/Adacyte, Malesci, Mayoly Biohealth, Omega Pharma, Pfizer, Reckitt Benckiser, Sandoz, SILA, Sofar, Takeda, Tillots, Unifarco; he has served as consultant for Abbvie, Agave, Alfasigma, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celltrion, Diadema Farmaceutici, Dr. Falk, Fenix Pharma, Fresenius Kabi, Janssen, JB Pharmaceuticals, Merck & Co, Nestlé, Reckitt Benckiser, Regeneron, Sanofi, SILA, Sofar, Synformulas GmbH, Takeda, Unifarco; he received research support from Pfizer, Reckitt Benckiser, SILA, Sofar, Unifarco, Zeta Farmaceutici.

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

Bibliografia

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74. [CrossRef PubMed](#)
2. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(6):489-526. [CrossRef PubMed](#)
3. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [CrossRef PubMed](#)
4. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):693-707. [CrossRef PubMed](#)
5. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe

- ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(11-12):1174-1185. [CrossRef PubMed](#)
6. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; 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 Apr;160(5):1570-1583. [CrossRef PubMed](#)
 7. Gray JR, Leung E, Scales J. Treatment of ulcerative colitis from the patient's perspective: a survey of preferences and satisfaction with therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(10):1114-1120. [CrossRef PubMed](#)
 8. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. *Dig Liver Dis.* 2016;48(6):601-607. [CrossRef PubMed](#)
 9. Chao YS, Loshak H. Biologics versus Immunomodulators for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. [Online](#) (Accessed December 2023)
 10. Arora Z, Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3(2):103-109. [CrossRef PubMed](#)
 11. Bhattacharya A, Osterman MT. Biologic Therapy for Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):717-729. [CrossRef PubMed](#)
 12. Breton J, Kastl A, Conrad MA, Baldassano RN. Positioning biologic therapies in the management of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(8):400-414. [PubMed](#)
 13. Dhar A, Wilson A, Reid V, et al. Choice of first biologic in moderate to severe ulcerative colitis – a decision analysis using time-on-treatment and UK costs. Presented at the 2023 ECCO Congress 3rd March 2023. [CrossRef](#)
 14. Gov.Uk Guidance. Cost consequence analysis: health economic studies [Online](#) (Accessed December 2023)
 15. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Entyvio. [Online](#) (Accessed December 2023)
 16. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). DETERMINA 7 luglio 2021 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Entyvio», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/807/2021). (21A04297) (GU Serie Generale n.174 del 22-07-2021). [Online](#) (Accessed December 2023)
 17. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Remicade. [Online](#) (Accessed December 2023)
 18. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). DETERMINA 31 luglio 2014 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Remicade (influximab)». (Determina n. 823/2014). (14A06444) (GU Serie Generale n.190 del 18-08-2014). [Online](#) (Accessed December 2023)
 19. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Remsima. [Online](#) (Accessed December 2023)
 20. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). DETERMINA 9 dicembre 2014 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Remsima» (influximab), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea. (Determina n. 1471/2014). (14A09840) (GU Serie Generale n.302 del 31-12-2014). [Online](#) (Accessed December 2023)
 21. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Adalimumab. [Online](#) (Accessed December 2023)
 22. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). DETERMINA 10 aprile 2014 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano Humira (adalimumab). (Determina n. 350/2014). (14A03306) (GU Serie Generale n.98 del 29-04-2014). [Online](#) (Accessed December 2023)
 23. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto. Golimumab. [Online](#) (Accessed December 2023)
 24. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). DETERMINA 19 gennaio 2015 Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Simponi» (golimumab). (Determina n. 19/2015). (15A00523) (GU Serie Generale n.22 del 28-01-2015). [Online](#) (Accessed December 2023)
 25. Technical Report. Tavolo di Discussione Multidisciplinare: Le sequenze di trattamento nella Colite Ulcerosa. Takeda. Data on file.
 26. Chaparro M, Hermida S, Acosta D, et al. Real world evidence of ustekinumab in ulcerative colitis: short and longterm effectiveness and safety: the ULISES study. *United European Gastroenterology Journal* 2023, Vol 11 (S8). Oral Presentations. Sunday, October 15, 2023. Unsolved issues in IBD outcome 14:30-15:30 / D4. ISSN 2050-6414 ([Online](#))
 27. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *J Crohns Colitis.* 2023;17(8):1217-1227. [CrossRef PubMed](#)
 28. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale ai sensi del D.M. 2 agosto 2019. [Online](#) (Accessed December 2023)
 29. Ministero della Salute. Decreto 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 December 2023)
 30. Dovizio M, Perrone V, Veronesi C, et al. La gestione terapeutica ed i costi sanitari associati in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI): dati di real-world della regione Lazio. *Clinico Economics Italian Articles On Outcomes Research.* Vol 18 anno 2023 pp. 41-48 [Online](#) (Accessed December 2023)
 31. Agenzia Italiana Del Farmaco (AIFA). Biosimilari: Analisi della variabilità regionale. Analisi grafica della variabilità regionale dei consumi e del costo dei medicinali biologici a brevetto scaduto nel canale acquisti diretti. (Dato NSIS/Tracciabilità del farmaco aggiornato a dic-2022) [Online](#)
 32. Macaluso FS, Orlando A, Papi C, et al; Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD); Working panel; Review panel. Use of biologics and small molecule drugs for the management of moderate to severe ulcerative colitis: IG-IBD clinical guidelines based on the GRADE methodology. *Dig Liver Dis.* 2022;54(4):440-451. [CrossRef PubMed](#)

Le patologie dell'interfaccia vitreoretinica

Marco R. Pastore , Antonio Gemito , Daniele Tognetto

Eye Clinic, Department of Medical, Surgical Sciences and Health, University of Trieste, Trieste - Italy

Vitreoretinal interface disorders

This article is designed to bridge the knowledge gap for Doctors, shedding light on retinal pathologies that have long dwelled in the shadows of ultra-specialization. It delves into the identification and management of atypical conditions affecting the vitreomacular interface, encompassing disorders like vitreomacular traction, epiretinal membrane, full thickness macular holes and lamellar holes. Optical coherence tomography emerges as a crucial diagnostic tool, significantly enhancing our capacity to recognize abnormalities at the vitreoretinal junction, offering clinical insights unattainable through conventional ophthalmic methods. While vitrectomy remains the predominant choice for treating these conditions, alternative approaches are being explored.

Keywords: Epiretinal membrane (ERM), Full thickness macular holes (FTMH), Lamellar holes, Optical coherence tomography (OCT), Vitreomacular traction (VMT), Vitreoretinal interface disorders

Introduzione

Questo articolo mira a fornire una panoramica delle principali patologie vitreoretiniche, semplificandone i concetti per rendere più accessibile questa importante area della medicina.

L'introduzione della tomografia a coerenza ottica qualche decennio fa ha aperto un nuovo scenario nel percorso diagnostico-terapeutico delle patologie dell'interfaccia vitreoretinica. L'Optical Coherence Tomography (OCT), chiamata anche Tomografia a Coerenza Ottica, è una tecnica di imaging avanzata utilizzata in oftalmologia per ottenere immagini dettagliate delle strutture interne dell'occhio. L'OCT utilizza una sorgente di luce a banda larga, spesso nella gamma dell'infrarosso, che emette onde luminose coerenti, per generare immagini ad alta risoluzione delle strutture sotto la superficie di un tessuto. L'immagine risultante è chiamata "tomogramma" e rappresenta una sezione trasversale delle strutture del tessuto esaminato. L'OCT maculare in condizioni fisiologiche mostra una retina ben strutturata, uno spessore retinico uniforme, la presenza di una fovea ben definita e i diversi strati retinici con una propria caratteristica riflettività interna (Fig. 1).

È possibile identificare tra le alterazioni dell'interfaccia vitreomaculare la trazione vitreomaculare, la membrana epiretinica, fori maculari a tutto spessore e fori lamellari (1,2). Si stima che la prevalenza dei pazienti di età compresa tra i 40 e i 75 anni affetti da patologie dell'interfaccia vitreoretiniche sia del 15,9% (3). Tale prevalenza tende ad aumentare in modo direttamente proporzionale all'aumentare dell'età (4).

Anatomia oculare del segmento posteriore

Il corpo vitreo è contenuto nello spazio compreso anteriormente tra il cristallino e il corpo ciliare e la retina posteriormente. Questa struttura gelatinosa comprende circa l'80% del volume dell'occhio ed è composta da circa il 98% di acqua e il 2% di proteine e matrice extracellulare. Il collagene è la principale proteina strutturale, di cui il tipo II e il tipo IX sono le più rappresentate e costituiscono rispettivamente il 75% e il 15% del collagene vitreale. Costituenti in misura minore sono l'acido ialuronico, il condroitin solfato e la fibrillina.

L'interfaccia vitreoretinica è costituita dalla corteccia vitreale posteriore, dalla membrana limitante interna (ILM) e dalla matrice extracellulare interposta. L'ILM è composta principalmente da collagene di tipo IV. La corteccia vitreale posteriore e l'ILM retinica sono adese tra loro da un complesso macromolecolare composto da fibronectina, laminina e altri componenti extracellulari che formano una matrice.

Il normale processo di invecchiamento del gel vitreale provoca lo sviluppo del distacco posteriore di vitreo (DPV). La progressiva liquefazione, detta sinchisi, inizia già in età pediatrica e tende a creare nel tempo lacune al suo interno. La separazione vitreoretinica normalmente avviene in molti

Received: October 23, 2023

Accepted: March 6, 2024

Published online: April 12, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco R. Pastore

email: marco.pastore@hotmail.it



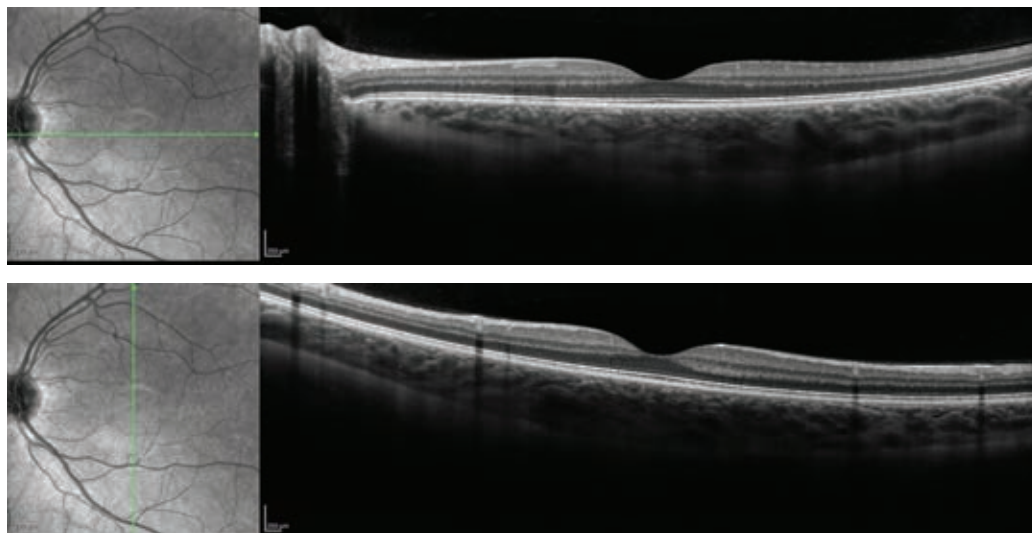


FIGURE 1 - Scansioni lineari di OCT maculare in condizioni fisiologiche, con profilo e architettura retinica nei limiti della norma.

siti nella periferia retinica. Questo processo si svolge per anni prima che si concretizzi una separazione definitiva del corpo vitreo dalla macula e dal nervo ottico, che porta al definitivo DPV. Gli stadi iniziali sono tipicamente asintomatici. Il distacco di vitreo normalmente si traduce in una separazione completa e netta tra l'ILM della retina e il vitreo corticale. Una separazione anomala della corteccia vitrea dall'ILM comporta invece l'insorgenza delle patologie dell'interfaccia vitreoretinica. Questi quadri clinici sono favoriti dalla presenza di aree di adesione anormale della corteccia vitreale all'ILM (1,2).

Sindrome da trazione vitreomaculare (VMT)

Nella sindrome da trazione vitreomaculare (VMT) (Fig. 2), la corteccia vitreale risulta tenacemente adesa focalmente alla fovea ma già separata dalla regione perifoveale, con l'effetto risultante di una trazione anteroposteriore sulla fovea stessa e una conseguenziale deformazione retinica (5).

I sintomi possono includere offuscamento della vista, disturbi visivi consistenti nella visione di oggetti deformati (metamorfopsie) o di dimensioni minori rispetto a quelle reali (micropsia) e fotopsia (sintomo visivo caratterizzato dalla percezione di "scintille" o "bagliori" di luce improvvisi e brevi, che possono apparire come lampi luminosi o scintillanti nell'ambito del campo visivo).

L'OCT è un esame diagnostico dirimente in quanto permette di individuare l'adesione del vitreo sulla fovea.

In conformità con la definizione dell'International Vitreomacular Traction Study Group, la VMT può essere classificata come "focale" o "ampia", sulla base della larghezza orizzontale dell'adesione. Queste ampie aree di adesione con trazione possono essere associate a ispessimento della macula ed edema maculare cistoide (6).

Il trattamento della VMT prevede l'osservazione nei casi asintomatici. In caso di disturbi visivi, tuttavia, esistono diverse opzioni terapeutiche che possono essere percorse (7).

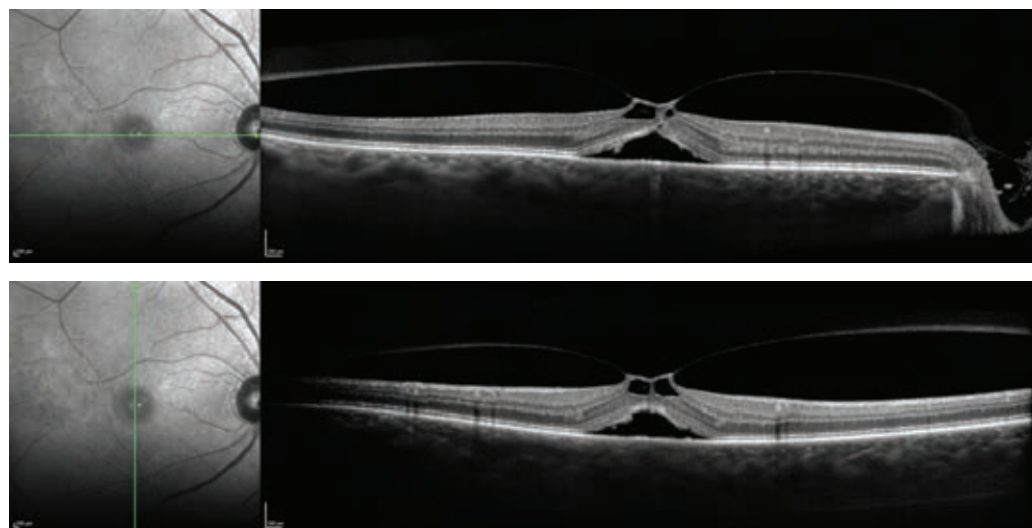


FIGURE 2 - Scansione OCT che mostra un'ampia trazione vitreomaculare con associato sollevamento del neuroepitelio retinico sottostante.

La vitreolisi farmacologica che utilizza l'ocriplasma intravitreale (Jetrea; ThromboGenics NV, Leuven, Belgio), una proteina ricombinante per la plasmina umana, è stata approvata per la prima volta per l'uso della VMT e del foro maculare a tutto spessore nel 2012. Il suo meccanismo d'azione è promuovere la rottura della fibronectina e della laminina e quindi rilasciare la corteccia vitrea dall'ILM all'interfaccia vitreomaculare. Dato il suo tasso di successo relativamente basso e i possibili eventi avversi, l'uso della vitreolisi enzimatica nella VMT si è dimostrato limitato (8).

La vitreolisi pneumatica è una tecnica che prevede l'iniezione di gas espansivo intravitreale con l'obiettivo di scindere l'adesione vitreale e di indurre un DPV completo. Sebbene la vitreolisi pneumatica rimanga un'opzione promettente, finora sono mancati dati di studi prospettici. Inoltre, va tenuta in considerazione la possibilità di una risoluzione tardiva della trazione vitreomaculare (9,10).

La vitrectomia pars plana (PPV) è attualmente il cardine del trattamento della VMT sintomatica. L'intervento chirurgico comporta la rimozione del corpo vitreo e la separazione meccanica del vitreo dal disco ottico inducendo un DPV e rilasciando la trazione del vitreo dal suo attacco alla fovea.

Una revisione sistematica del 2013 riporta come esista un miglioramento medio dell'acuità visiva di 10 lettere ETDRS in circa 1/3 degli occhi esaminati sottoposti a PPV (11).

Membrana epiretinica (ERM)

La membrana epiretinica (ERM) può essere definita come una proliferazione pre-retinica di cellule miofibroblastiche associate a una matrice extracellulare (12).

L'esatto meccanismo di sviluppo dell'ERM è poco conosciuto ma la teoria più accreditata propone che l'ERM si formi a partire da un DPV anomalo in cui gli ialociti residui sulla superficie retinica subiscono una crescita e una metaplasia per formare l'ERM (13,14). L'ILM retinica funge da impalcatura per queste proliferazioni e contrazioni cellulari. La trazione centripeta della membrana epiretinica provoca una deformazione del bordo della fovea e un ispessimento della retina. In alcuni casi, questa contrazione centripeta può portare alla formazione di un foro, chiamato "pseudoforo", caratterizzato da una buona acuità visiva (15) (Fig. 3).

In molti casi, i pazienti con membrana epiretinica possono essere asintomatici. Lo sviluppo dei sintomi dipende dalla sede, dalla durata, dalla gravità e dal tipo di ERM. I sintomi più comuni includono riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, metamorfopsie, perdita della stereopsi e micropsia. Un sintomo recentemente riconosciuto è stato definito "interferenza binoculare" e si verifica quando il soggetto colpito ha bisogno di chiudere un occhio per migliorare la sua visione complessiva in assenza di diplopia o di strabismo. Questi pazienti hanno una qualità di vita significativamente ridotta. La diagnosi e la stadiazione della membrana epiretinica si eseguono con l'esame del fondo oculare e l'OCT. In generale, l'ERM può essere classificata come primaria (idiopatica) o secondaria (p. es., secondaria a uveite, occlusione venosa retinica o diabete) (16).

La diagnosi avviene durante l'esame del fondo oculare e, più recentemente, anche con l'uso dell'OCT. Diversi autori hanno proposto nuovi sistemi di stadiazione per l'ERM idiopatica. In uno studio sono stati definiti quattro stadi patologici sulla base della deformazione anatomica che provoca la membrana epiretinica (Fig. 4) (16,17).

La maggior parte delle ERM può essere monitorata nel tempo, in particolare se sono asintomatiche e se presentano una minima distorsione o un minimo ispessimento della retina (18).

La vitrectomia associata al peeling dell'ERM è il trattamento gold standard per questa patologia. L'intervento chirurgico è indicato quando si verifica una riduzione dell'acuità visiva associata a sintomi come metamorfopsie o diplopia monoculare (19,20).

Attualmente non esistono Linee Guida definite riguardo al grado di compromissione dell'acuità visiva necessario per determinare l'indicazione all'intervento chirurgico.

Fori maculari a tutto spessore (FTMH)

Il foro maculare a tutto spessore (Fig. 5) è un difetto foveale che determina l'interruzione degli strati retinici neurali, dalla membrana limitante interna fino all'epitelio pigmentato retinico.

Anche in questo caso la genesi è essenzialmente legata a un DPV anomalo. La trazione progressiva a livello della fovea determina la completa interruzione di tutti gli strati neurali a

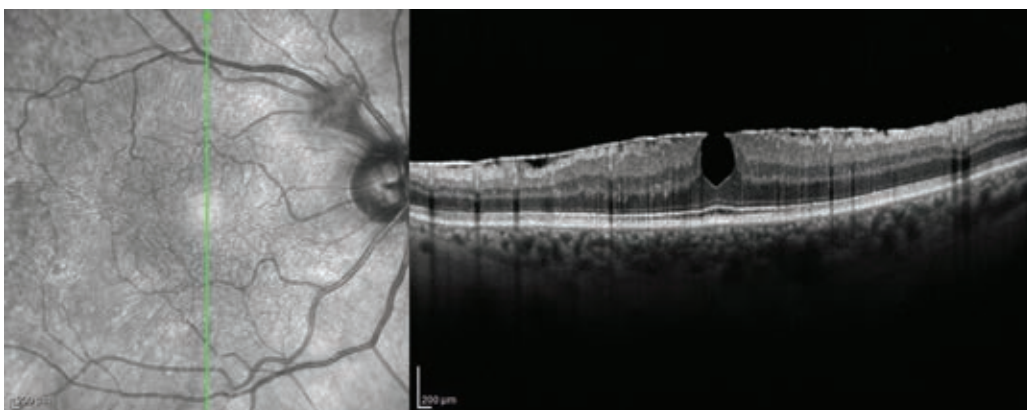


FIGURE 3 - Scansione OCT con membrana epiretinica antisitante il piano retinico associata a un pseudoforo maculare.

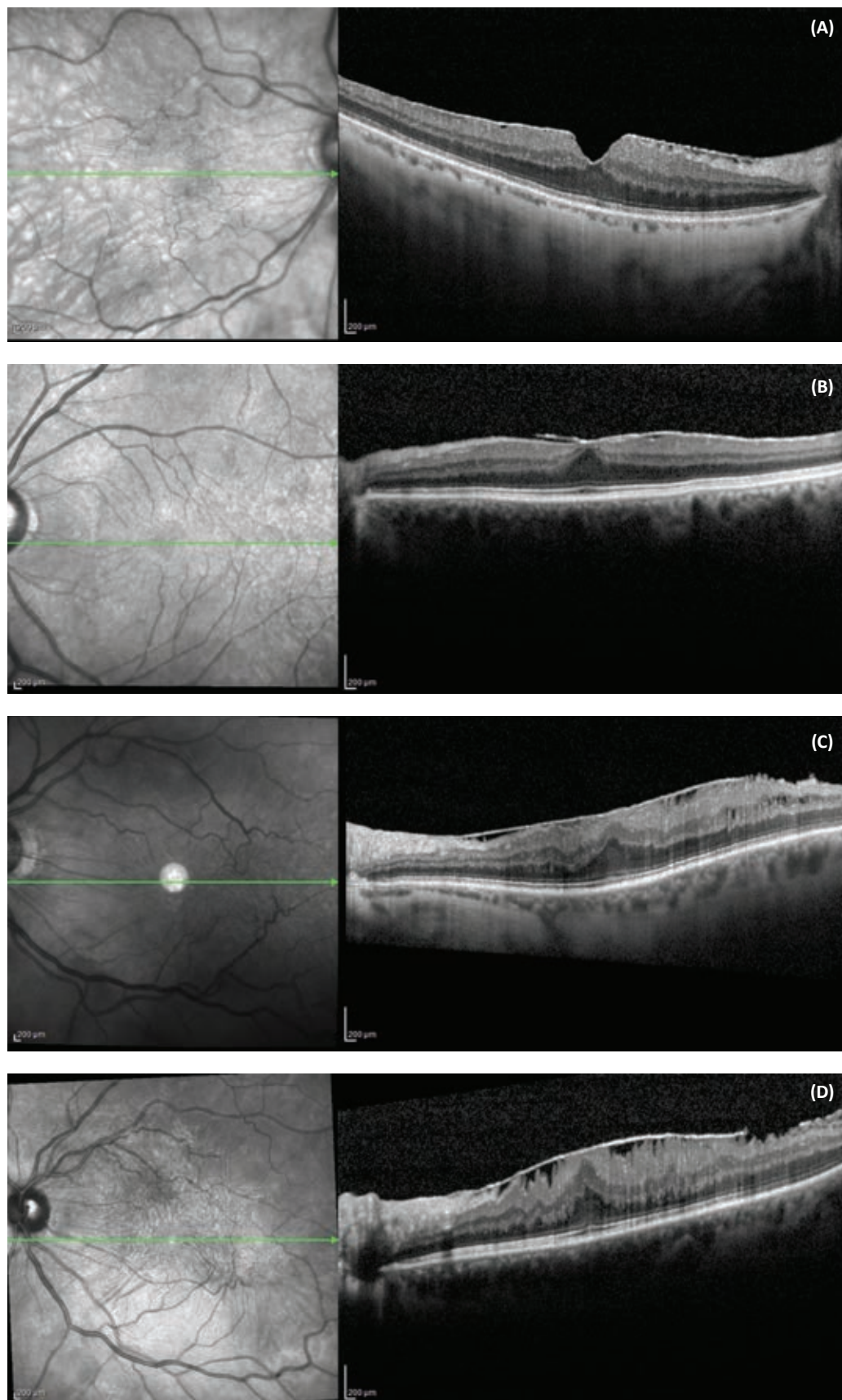


FIGURE 4 - Membrana epiretinica e classificazione. (A) Stadio 1, ERM con profilo foveale conservato; (B) Stadio 2, ERM con perdita della fisiologica depressione foveale; (C) Stadio 3, ERM associata alla comparsa di uno strato retinico foveale ectopico interno; (D) stadio 4, ERM associata a un sovvertimento degli strati retinici interni.

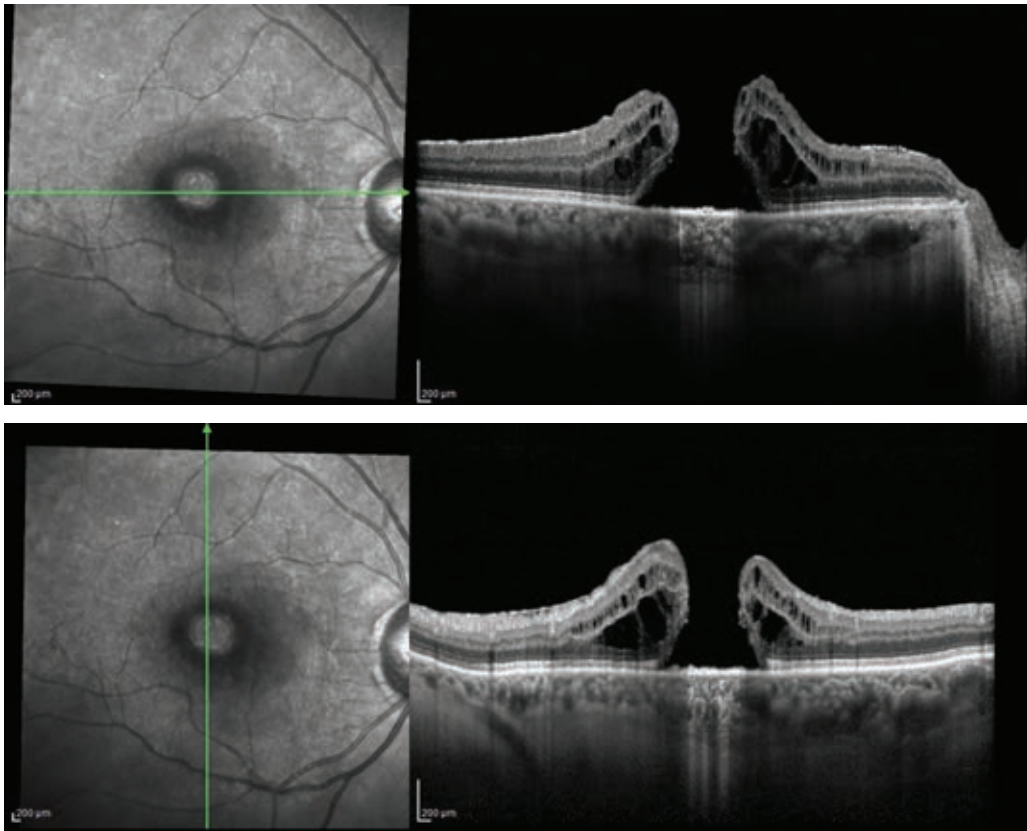


FIGURE 5 - Scansione OCT in foro maculare a tutto spessore.

causa della deiscenza delle pseudocisti foveali o della rottura della retina esterna trazionata (21).

Sebbene la forza trazionale sulla retina sia solitamente in direzione anteroposteriore, una volta che si è formato un foro maculare a tutto spessore anche la componente tangenziale dovuta alla contrazione dell'ILM residua sul bordo del foro può causare l'allargamento del foro (22).

Il quadro clinico è caratterizzato da un deficit visivo centrale, detto scotoma. La diagnosi e la stadiazione vengono eseguite con l'esame del fondo oculare e l'esame OCT. La maggioranza dei FTMH è di natura idiopatica (DPV anomalo correlato all'età), tuttavia cause secondarie di FTMH possono includere un trauma contusivo, la miopia elevata, la pregressa chirurgia vitreoretinica o l'iniezione intravitreale (23). La stadiazione del FTMH si basa su due caratteristiche principali: la dimensione del foro e la presenza o meno di VMT. Il FTMH è classificato come piccolo (< 200 µm), medio (200-400 µm) e grande (> 400 µm). Questi valori di cut-off sono stati scelti in quanto forniscono informazioni prognostiche e si correlano bene con i risultati del trattamento (6). Anche la presenza o l'assenza di VMT è importante, poiché la trazione vitreomaculare è solitamente necessaria per il trattamento efficace del foro maculare a tutto spessore quando si utilizza la vitreolisi farmacologica (8).

L'osservazione non è solitamente raccomandata per i pazienti con FTMH, tranne che in rare circostanze in cui il foro è molto piccolo e la VMT è ancora presente con vitreo attaccato solo ai margini del foro. In questa situazione, può verificarsi una chiusura spontanea del foro secondaria allo sviluppo

di un DPV completo (24). La vitrectomia per il trattamento del FTMH è il trattamento gold standard. La tecnica prevede la rimozione del corpo vitreo e il distacco della ialoide posteriore dalla superficie retinica, seguiti dal peeling dell'ILM e, infine, dal tamponamento con gas (25-27). Il tamponamento con gas ha lo scopo di facilitare la chiusura del foro maculare e di stabilizzare la retina.

Se il FTMH risulta molto grande, l'acuità visiva può non migliorare nonostante il successo del trattamento chirurgico nel ripristinare la continuità anatomica.

Recentemente, in caso di recidiva di foro maculare, sono state introdotte nuove tecniche, tra cui l'utilizzo di una patch di membrana amniotica e il trapianto retinico autologo a tutto spessore (28-30). Nuove analisi hanno evidenziato dei fattori predittivi per il raggiungimento di migliori risultati visivi dopo la chirurgia. Questi comprendono le dimensioni iniziali del foro, l'integrità della linea della zona ellissoidale, corrispondente allo strato esterno dei fotorecettori retinici, e la ricostituzione della membrana limitante esterna nel post-operatorio (31,32).

Fori lamellari

Il foro lamellare (Fig. 6) è un difetto foveale a spessore parziale con un contorno foveale irregolare e può essere o meno associato a una perdita di tessuto.

I fori lamellari sono accompagnati da disturbi della visione centrale associati a metamorfopsie. La patogenesi è legata alla trazione centrifuga della membrana epiretinica (22).

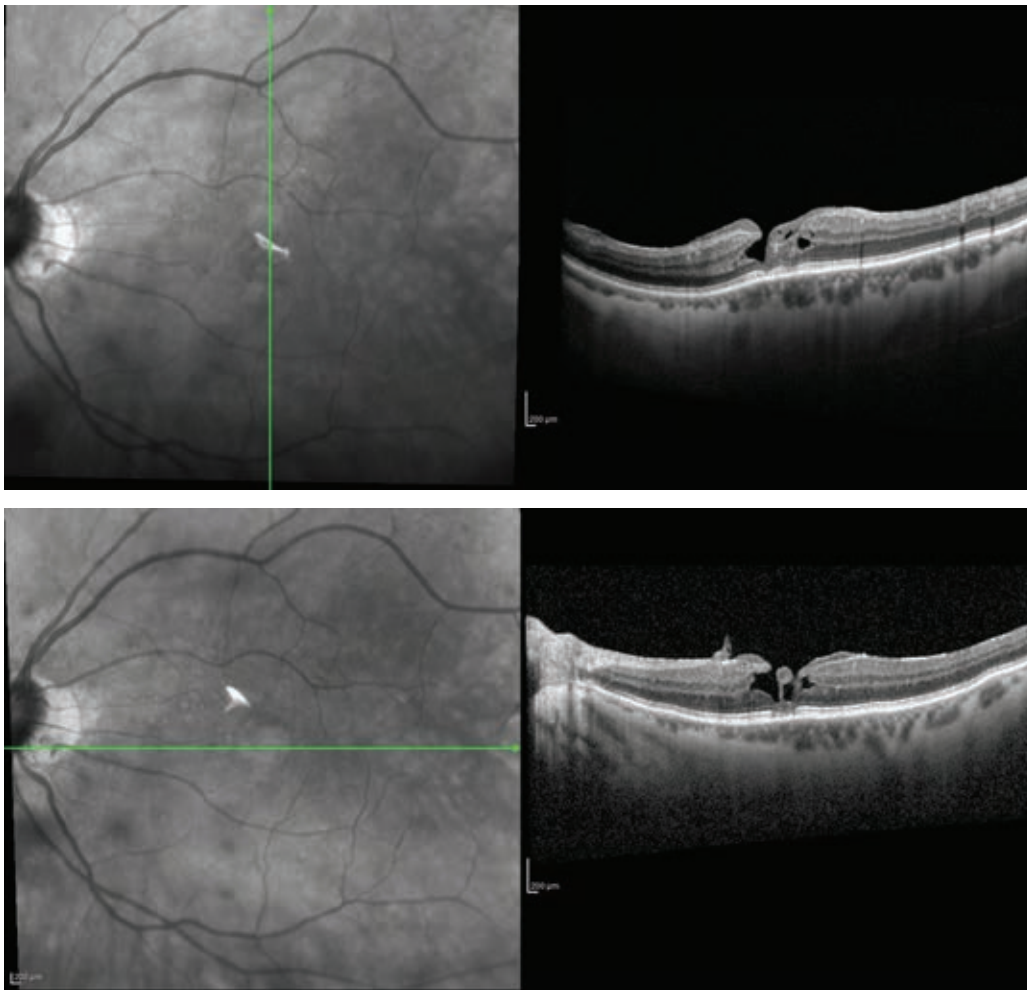


FIGURE 6 - OCT in corso di foro lamellare.

La gestione dei fori lamellari è tendenzialmente più conservativa che per i fori maculari a tutto spessore. In generale, la maggior parte dei pazienti può essere osservata poiché l'acuità visiva di solito rimane stabile nel tempo con i cambiamenti anatomici che progrediscono lentamente. Per i pazienti sintomatici, la vitrectomia con peeling dell'ILM è un'opzione terapeutica. Tuttavia, il recupero visivo è generalmente modesto (33).

Conclusioni

In conclusione, le patologie dell'interfaccia vitreoretinica possono avere un impatto significativo sulla vista e sulla vita dei pazienti. La diagnosi precoce e la gestione tempestiva di queste patologie sono cruciali per prevenire danni permanenti alla retina e per migliorare l'outcome visivo. Con il progresso nelle tecniche di diagnosi e trattamento, la prognosi per i pazienti affetti da patologie dell'interfaccia vitreoretinica ha subito un costante e continuo miglioramento. L'OCT, inoltre, ha consentito di identificare, classificare e descrivere al meglio le diverse patologie dell'interfaccia vitreoretinica.

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.

Bibliografia

1. Ashleigh L. Levison, Peter K. Kaiser, Vitreomacular interface diseases: Diagnosis and management, *Taiwan Journal of Ophthalmology*, 2014;4(2): 63-68 [CrossRef](#)
2. Okada M, Chiu D, Yeoh J. Vitreomacular disorders: a review of the classification, pathogenesis and treatment paradigms including new surgical techniques. *Clin Exp Optom*. 2021;104(6): 672-683. [CrossRef PubMed](#)
3. Liesenborghs I, De Clerck EEB, Berendschot TTJM, et al. Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: the Maastricht Study. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):729-736. [CrossRef PubMed](#)

4. Steel DHW, Lotery AJ. Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (Lond)*. 2013;27(Suppl 1)(suppl 1):S1-S21. [CrossRef PubMed](#)
5. Meuer SM, Myers CE, Klein BE, et al. The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2015;122(4):787-795. [CrossRef PubMed](#)
6. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-2619. [CrossRef PubMed](#)
7. Errera M-H, Liyanage SE, Petrou P, et al. A study of the natural history of vitreomacular traction syndrome by OCT. *Ophthalmology*. 2018;125(5):701-707. [CrossRef PubMed](#)
8. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, et al; MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367(7):606-615. [CrossRef PubMed](#)
9. Chan CK, Crosson JN, Mein CE, Daher N. Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina*. 2017;37(10):1820-1831. [CrossRef PubMed](#)
10. Chan CK, Mein CE, Crosson JN. Pneumatic vitreolysis for management of symptomatic focal vitreomacular traction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(4):419-423. [CrossRef PubMed](#)
11. Jackson TL, Nicod E, Angelis A, et al. Pars plana vitrectomy for vitreomacular traction syndrome: a systematic review and metaanalysis of safety and efficacy. *Retina*. 2013;33(10):2012-2017. [CrossRef PubMed](#)
12. Mirza RG, Johnson MW, Jampol LM. Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(4):397-421. [CrossRef PubMed](#)
13. Iuliano L, Fogliato G, Gorgoni F, Corbelli E, Bandello F, Codenotti M. Idiopathic epiretinal membrane surgery: safety, efficacy and patient related outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1253-1265. [CrossRef PubMed](#)
14. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(3):289-308. [CrossRef PubMed](#)
15. Zhao F, Gandorfer A, Haritoglou C, et al. Epiretinal cell proliferation in macular pucker and vitreomacular traction syndrome: analysis of flat-mounted internal limiting membrane specimens. *Retina*. 2013;33(1):77-88. [CrossRef PubMed](#)
16. Stevenson W, Prospero Ponce CM, Agarwal DR, Gelman R, Christoforidis JB. Epiretinal membrane: optical coherence tomography-based diagnosis and classification. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:527-534. [CrossRef PubMed](#)
17. Govetto A, Lalane RA III, Sarraf D, Figueroa MS, Hubschman JP. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:99-113. [CrossRef PubMed](#)
18. Casuso LA, Scott IU, Flynn HWJ Jr, et al. Long-term follow-up of unoperated macular holes. *Ophthalmology*. 2001;108(6):1150-1155. [CrossRef PubMed](#)
19. Elhusseiny AM, Flynn HWJ Jr, Smiddy WE. Long-term outcomes after idiopathic epiretinal membrane surgery. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:995-1002. [CrossRef PubMed](#)
20. Wong JG, Sachdev N, Beaumont PE, Chang AA. Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(4):373-378. [CrossRef PubMed](#)
21. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R, et al. Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(2):242-246. [CrossRef PubMed](#)
22. Gaudric A, Aloulou Y, Tadayoni R, Massin P. Macular pseudo-holes with lamellar cleavage of their edge remain pseudo-holes. *Am J Ophthalmol*. 2013 Apr;155(4):733-42, 742.e1-4. [CrossRef PubMed](#)
23. Shukla D. Secondary macular holes: when to jump in and when to stay out. *Expert Rev Ophthalmol*. 2013;8(5):437-446. [CrossRef](#)
24. Liang X, Liu W. Characteristics and risk factors for spontaneous closure of idiopathic full-thickness macular hole. *J Ophthalmol*. 2019;2019:4793764. [CrossRef PubMed](#)
25. Morescalchi F, Costagliola C, Gambicorti E, Duse S, Romano MR, Semeraro F. Controversies over the role of internal limiting membrane peeling during vitrectomy in macular hole surgery. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):58-69. [CrossRef PubMed](#)
26. Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, et al; Macular Hole Surgery Study Group. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1401-1410. [CrossRef PubMed](#)
27. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott N, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane (ILM) peeling versus vitrectomy with no peeling for idiopathic full-thickness macular hole (FTMH). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009306. [CrossRef PubMed](#)
28. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(10):2018-2025. [CrossRef PubMed](#)
29. Morizane Y, Shiraga F, Kimura S, et al. Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):861-869.e1. [CrossRef PubMed](#)
30. Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, Yap YC, Rizzo S, Virgili G. Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD009080. [PubMed](#)
31. Ruiz-Moreno JM, Staicu C, Piñero DP, Montero J, Lugo F, Amat P. Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(5):640-644. [CrossRef PubMed](#)
32. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1815-1824. [CrossRef PubMed](#)
33. Bottoni F, Deiro AP, Giani A, Orini C, Cigada M, Staurenghi G. The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(2):467-475. [CrossRef PubMed](#)



Using the Nephrology Referral Form in Italian primary care to improve the care pathway of patients with anemia or other complications related to chronic kidney disease: survey findings

Giuseppe Pompilio¹, Francesca Pia Chiara Leone², Marco Gulli³, Davide Integlia³

¹Health Economics, Outcomes Research and Market Access, ISHEO - Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

²Stakeholder Engagement, ISHEO - Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

³ISHEO - Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

ABSTRACT

Introduction: Anemia is a potentially reversible condition in early chronic kidney disease (CKD) that requires timely intervention. General practitioners (GPs) play a crucial role in recognizing CKD. A new Nephrology Referral Form (NRF) was developed and tested in the Italian setting.

Methods: This mixed-methods survey, conducted between 2021 and 2022, introduced the NRF through focus group discussions involving a scientific committee. The NRF was tested in a 6-month trial involving 24 GPs each from Lazio and Puglia regions. GPs provided feedback on the use of the NRF in clinical practice through a questionnaire sent via Microsoft Form. The data were analyzed descriptively.

Results: After 6 months, 41.67% of the GPs were using the NRF at least once a week. Diabetes mellitus and hypertension were common triggers for NRF assessments. GPs overwhelmingly agreed (96%) on the NRF's utility in identifying CKD cases, with 92% citing its effectiveness in diagnosing well-defined cases. The NRF facilitated specialist referrals, with 83% of GPs reporting increased referrals compared to the prior 6 months. Feedback underscored the NRF's positive impact, suggesting improvements such as additional referral centers, regional/national networks, enhanced GP training, and increased collaboration.

Conclusion: GPs regularly used the NRF to identify and diagnose cases of CKD, streamlining the referral process and increasing referrals to specialists. Feedback emphasized the NRF's positive impact and highlighted its potential as a valuable tool for enhancing early CKD detection, interventions, and fostering multidisciplinary management in primary care for better patient outcomes.

Keywords: Anemia, Chronic kidney disease, General practitioners, Nephrology Referral Form, Questionnaire

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by reduced glomerular filtration rate or high albuminuria, affecting 15%-20% of adults globally, often overlooked by both patients and physicians (1). CKD significantly increases the risk of adverse outcomes, with cardiovascular disease (CVD) being a primary

concern, including coronary heart disease, stroke, peripheral artery disease, arrhythmias, and heart failure, accounting for a substantial portion of mortality (2). Over the past 30 years, there has been a 43% increase in cases requiring dialysis and a 41% rise in mortality related to CKD; it is estimated that CKD will be the fifth cause of death in the world in the next years (3). The epidemiological data on CKD prevalence are particularly concerning in European Union countries, with Italy showing a prevalence of approximately 6%-7% among adults (4). Early-stage CKD is asymptomatic, with symptoms emerging in later stages alongside complications such as declining kidney function and the presence of other disease-associated comorbidities such as anemia, hyperlipidemia, nutrition, osteodystrophy, and cardiovascular risk (5). In the advanced CKD stages when kidney function is severely impaired, patients typically require dialysis or transplantation, which poses a substantial cost burden on the National Health System (NHS). A critical issue in CKD

Received: March 14, 2024

Accepted: April 24, 2024

Published online: May 15, 2024

This article includes supplementary materials.

Corresponding author:

Giuseppe Pompilio

email: g.pompilio@isheo.com



treatment is the limited therapy options available, particularly in the early stages of the disease, as the prevalence of associated comorbidities continues to increase. An estimated 77% of individuals with mild to moderate renal function decline (stage 3) remain undiagnosed, with a median time to diagnosis of 3.64 years (6). Anemia is a common comorbidity of CKD, significantly impacting a patient's quality of life and increasing healthcare resource utilization (7); it is associated with an increased risk of CKD progression, cardiovascular events, and overall mortality. The underlying mechanisms of anemia in CKD are multifactorial, involving a progressive decrease in endogenous erythropoietin (EPO) levels and other contributing factors, such as absolute iron deficiency, impaired iron absorption, high hepcidin levels, systemic inflammation, reduced bone marrow response to EPO due to uremic toxins, shortened red cell life span, and deficiencies in vitamin B12 and folic acid (8). Anemia serves as an early warning sign of potential CKD and can be easily detected through simple blood tests. Early identification of CKD is crucial for initiating pharmacological interventions to preserve renal function (9). The primary goals of CKD treatment are to slow disease progression, manage symptoms and complications, delay or prevent end-stage renal disease, and enhance patients' quality of life by avoiding the need for dialysis or kidney transplantation. Treatment strategies typically involve controlling blood pressure and glucose levels, making lifestyle modifications, and prescribing appropriate medications (10). General practitioners (GPs) play a vital role in recognizing CKD and are often the first to encounter patients with declining kidney function (11). Therefore, prompt training is essential to enable GPs to identify and refer patients to the nephrologist for comprehensive care, facilitating multidisciplinary management (12). In Italy, GPs often fail to detect early-stage CKD due to inadequate evaluation of key parameters, leading to delayed referrals to nephrologist for further diagnosis (13). To address this issue, a scientific committee developed a new tool known as the Nephrology Referral Form (NRF), which was subsequently tested in the clinical practice of a small sample of GPs. A questionnaire was administered to assess the NRF's effectiveness in improving the care pathway of patients with anemia or other complications related to CKD in the Italian primary care setting.

Methods

Mixed methods were used in this study (14). Qualitative and quantitative methods were performed throughout the focus group and survey, respectively, in two different steps (15). In the first step, in 2021, the Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes (ISHEO)'s research team promoted the creation of a scientific committee (SC) composed of two internists, two nephrologists and conducted a focus group afterward in order to develop the NRF tool. The NRF, a paper form, requires the GP to complete three short sequential steps that can lead to the identification of the patient to be referred to the nephrology specialist: (1) patient eligibility according to prespecified criteria that must be met to proceed to step 2; (2) prespecified renal function parameters that the patient must meet to be referred to the nephrologist; (3) referral of the patient to the nephrologist with a prescription for ultrasound of the complete urinary system and laboratory tests (Supplementary appendix 1). In the second focus group conducted by ISHEO, two pilot Italian regions, Lazio and Puglia, were identified by SC, which decided to involve 24 primary care physicians (12 per region) to pilot the NRF in clinical practice for 6 months. It was estimated by SC that the number of 24 physicians was sufficient for a pilot study as they covered a population of about 30,000 patients. Further, a questionnaire (nine multiple choices and one open-ended question) was created with the aim to evaluate the effectiveness of the tool in the clinical practice of the 24 GPs (Supplementary appendix 2). In the second step, after 6 months of NRF use, the questionnaire was administered to 24 GPs via Microsoft Form. The collected responses were anonymized, and descriptive statistical analysis was performed (16).

Results

Six months after the introduction of NRF into clinical practice, all 24 GPs responded to the questionnaire (100% response rate). It was used for more than half of respondents every 2 to 4 weeks (54.16%), at least once a week by 41.67%, and every 2 or more months by 4.17% (Fig. 1).

The most frequently observed clinical conditions leading to patient assessment by NRF were diabetes mellitus

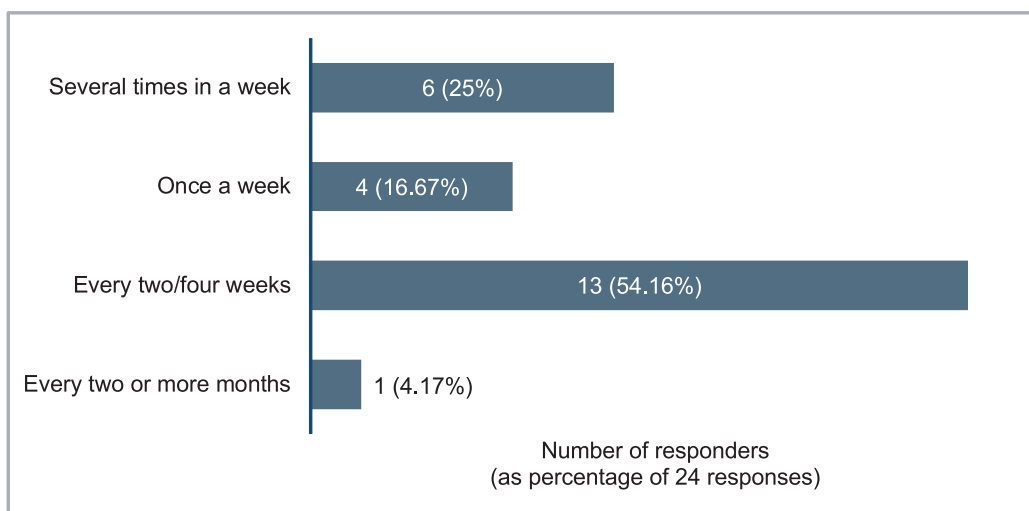


FIGURE 1 - How often did you use the Nephrology Referral Form for the diagnosis of chronic kidney disease?

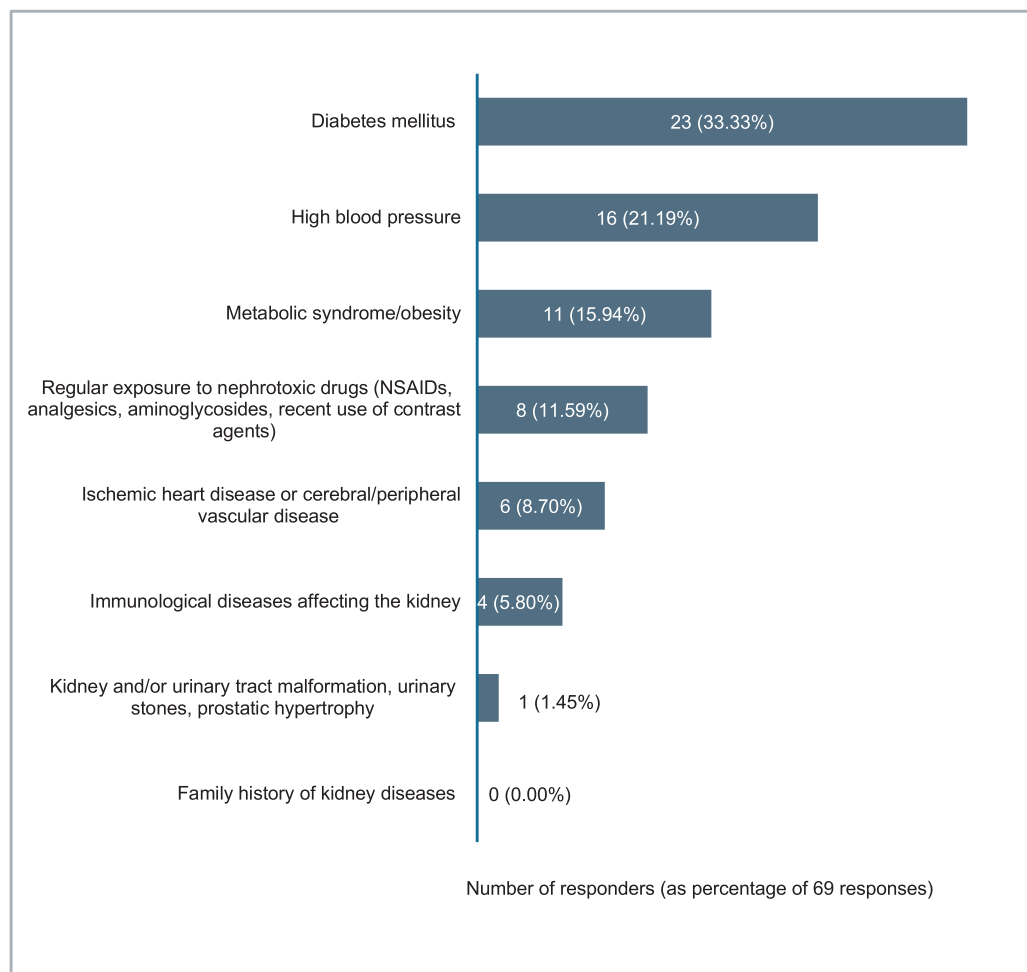


FIGURE 2 - What are the most frequently observed clinical conditions that led to the evaluation of the patient via the Nephrology Referral Form? Indicate one or more options. NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

(33.33%), high blood pressure (23.19%) at 6 months, followed by other health issues (Fig. 2).

About 96% of GPs agreed that NRF was a useful tool for identifying cases of CKD, while for 92% of GPs agreed the use of NRF allowed them to diagnose cases where CKD was well defined (Tabs 1 and 2).

TABLE 1 - Question 3: “The use of the Nephrological Record can facilitate the general practitioner in identifying patients with chronic kidney disease.” Please indicate the degree of agreement with the above statement

	No of respondents at 6 months (%)
Totally agree	23 (96%)
Disagree	1 (4%)
I don't know	0

TABLE 2 - Question 4: Did the use of the Nephrology Referral Form allow the identification of newly diagnosed cases in which chronic kidney disease was well defined?

	No of respondents at 6 months (%)
Yes, in several situations	4 (17%)
Yes, sometimes	18 (75%)
No	2 (8%)
Don't know	0

The GP was also asked whether the use of the NRF facilitated the link with a referring nephrologist/internist: 62.5% of GPs did not have any referral nephrologist, a network was established with several nephrologists for 25%, and 12.5% patients who identified with CKD were always sent to the same nephrologist (Fig. 3).

Eighty-three percent of the GPs noted a rise in patient referrals to specialists compared to the preceding 6 months before using the NRF. Among these, 62% reported a modest increase of less than 50%, while 21% reported a more substantial increase exceeding 50% (Fig. 4).

A total of 33% of GPs report having received information questions from colleagues and specialists regarding the use of the NRF, while 67% did not receive any information requests. The establishment of new nephrology referral centers in Italy, a regional/national nephrology network, more training and involvement of GPs were the main suggestions that emerged from the open-ended questions to improve the use of the NRF.

Discussion

CKD presents a significant global health challenge, affecting 15%-20% of adults worldwide, yet its impact is often underestimated by both patients and healthcare providers (1).



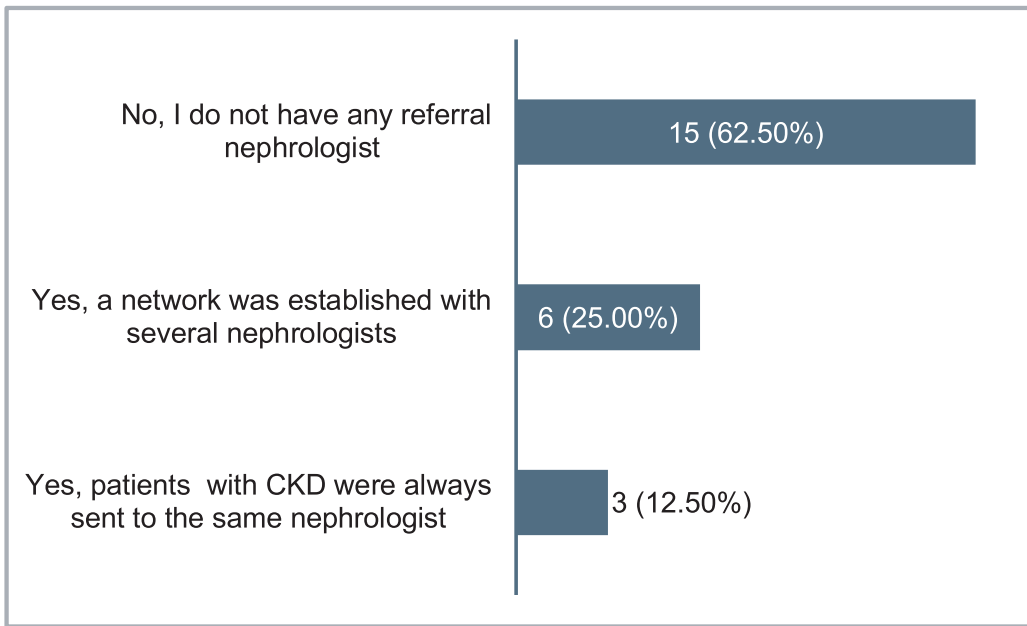


FIGURE 3 - Considering your experience, has the use of the Nephrology Referral Form facilitated the connection with a referring nephrologist/inter-nist?

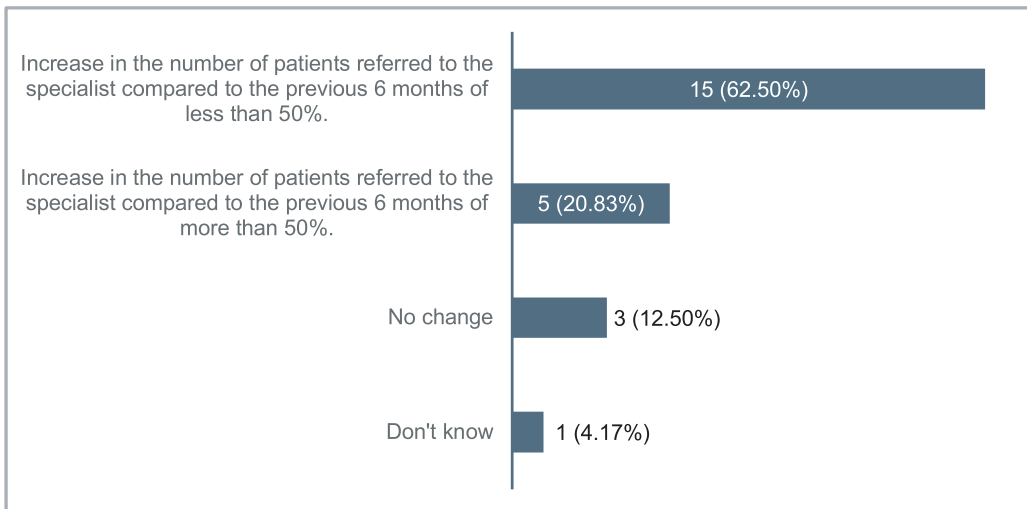


FIGURE 4 - Considering your experience, has the number of patients referred to the specialist increased since the use of the Nephrology Referral Form compared to 6 months previously?

The increasing prevalence of CKD, coupled with its link to adverse outcomes like CVD (2), emphasizes the need for effective management strategies. Despite CKD’s rising incidence, early stages of the disease are asymptomatic, highlighting the need for innovative approaches to timely identification and intervention (17).

Current clinical guidelines for CKD stress prompt identification and intervention to slow disease progression. This involves regular monitoring of renal function, maintenance of optimal blood pressure, adopting a healthy diet, engaging in regular physical activity, and quitting smoking. The guideline also recommends medications to manage CKD-associated comorbidities such as anemia, bone disorders, and CVD (10).

Anemia often serves as a “sentinel” of CKD, providing an opportunity for early intervention to preserve renal function (18) and GPs play a pivotal role in the early CKD detection and

referral due to their role in primary healthcare. However, in Italy, the current system often fails to identify CKD in its initial stages, resulting in delayed referrals to nephrologists for comprehensive diagnosis (17). To address this gap, a novel tool called the NRF was developed and pilot-tested among primary care physicians. Results showed a promising rate of NRF utilization, with 41.67% of GPs using it in their practice at least once a week. Diabetes mellitus and hypertension emerged as the most common clinical conditions prompting NRF assessments, aligning with established risk factors for CKD. The high agreement among GPs (96%) on the utility of the NRF for identifying CKD cases highlights its effectiveness as a diagnostic aid. The NRF also streamlined the referral process, improving connectivity between GPs and nephrologists/internists. This was evidenced by increased patient referrals, with 83% of GPs reporting an increase compared to the prior

6 months. Feedback from GPs emphasized the need for more nephrology referral centers, regional/national nephrology networks, enhanced GP training, and increased healthcare collaboration. These suggestions support the goal of establishing a comprehensive, multidisciplinary approach to CKD management (19,20).

Conclusion

The results of the questionnaire on the use of the NRF in the primary care setting to improve the care pathway of the patient with anemia or other complications related to CKD showed promising results. The NRF, developed by a SC, aimed to empower GPs as frontline healthcare providers in the early identification and management of CKD. The NRF trial was conducted in two pilot Italian regions, involving 24 GPs who used it for 6 months. The results demonstrated a noteworthy frequency of NRF utilization. Importantly, a significant percentage of GPs expressed agreement on the utility of the NRF in identifying and diagnosing cases of CKD, demonstrating its effectiveness as a diagnostic aid. The NRF facilitated a streamlined referral process, connecting GPs with nephrologists and internists more efficiently. This was reflected in the observed increase in patient referrals to specialists, with 83% of GPs reporting a rise compared to the 6 months prior to NRF implementation. In light of these positive outcomes, the NRF emerges as a promising tool in the primary care setting for managing anemia or other complications related to CKD. The encouraging findings from the survey highlight the NRF's potential to address gaps in early CKD diagnosis and facilitate timely interventions and enhanced multidisciplinary care. Future research and broader adoption of the NRF are necessary to validate its effectiveness on a larger scale and ultimately improve patient outcomes in CKD management.

Acknowledgments

All authors contributed equally to the study. Answers to questionnaire questions not included in the article can be requested from the corresponding author.

Disclosures

Conflict of interest: All authors have no conflicts of interest to declare.

Financial support: This study was conducted with ISHEO's own resources.

References

1. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830. [CrossRef PubMed](#)
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-272. [CrossRef PubMed](#)
3. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733. [CrossRef PubMed](#)
4. Ministero della Salute. Malattia renale cronica. Data di pubblicazione: 23 ottobre 2020, ultimo aggiornamento 9 novembre 2020. [Malattia renale cronica \(salute.gov.it\)](#) Accessed March 2024.
5. Thomas R, Kalso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329-344, vii. [CrossRef PubMed](#)
6. Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, et al. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: results from the multinational observational REVEAL-CKD study. *BMJ Open.* 2023;13(5):e067386. [CrossRef PubMed](#)
7. Locatelli F, Del Vecchio L. Quality of life: a crucial aspect for the patients, a neglected goal in the treatment of anemia in patients with CKD. *Kidney Int.* 2023 Jun;103(6):1025-1027. [CrossRef PubMed](#)
8. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 2:279-335.
9. Levin A, Stevens P, Bilous RW, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
10. Elendu C, Elendu RC, Enyong JM, et al. Comprehensive review of current management guidelines of chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(23):e33984. [CrossRef PubMed](#)
11. Haley WE, Beckrich AL, Sayre J, et al. Improving care coordination between nephrology and primary care: a quality improvement initiative using the renal physicians association toolkit. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(1):67-79. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.06.031>
12. Sperati CJ, Soman S, Agrawal V, et al; National Kidney Foundation Education Committee. Primary care physicians' perceptions of barriers and facilitators to management of chronic kidney disease: A mixed methods study. *PLoS One.* 2019; 14(8):e0221325. [CrossRef PubMed](#)
13. Greer RC, Liu Y, Cavanaugh K, et al. Primary care physicians' perceived barriers to nephrology referral and co-management of patients with CKD: a qualitative study. *J Gen Intern Med.* 2019;34(7):1228-1235.
14. Bailey PK, Hole BD, Plumb LA, Caskey FJ. Mixed-methods research in nephrology. *Kidney Int.* 2022;101(5):895-905. [CrossRef](#)
15. Palinkas LA, Mendon SJ, Hamilton AB. Innovations in mixed methods evaluations. *Annu Rev Public Health.* 2019;40: 423-442. [CrossRef](#)
16. Nassar-McMillan S, Borders L. Use of focus groups in survey item development. *Qual Rep.* 2015;7(1):1-12. [CrossRef](#)
17. Campbell GA, Bolton WK. Referral and comanagement of the patient with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18(6): 420-427. [CrossRef PubMed](#)
18. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, et al. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney Int.* 2023;103(6):1004-1008. [CrossRef](#)
19. Ravani P, Marinangeli G, Tancredi M, Malberti F. Multidisciplinary chronic kidney disease management improves survival on dialysis. *J Nephrol.* 2003;16(6):870-877. [PubMed](#)
20. Terlizzi V, Sandrini M, Vizzardi V, et al. Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(4): 949-957. [CrossRef PubMed](#)

Innovazione nella gestione del percorso delle pazienti con carcinoma mammario: dalla corretta identificazione alle terapie target. Prospettive, opportunità e spunti di riflessione

Vincenzo Adamo¹, Mario Airoidi², Gianni Amunni³

¹Università degli Studi di Messina, Messina - Italy

²Struttura Complessa Oncologia Medica 2, ASO Molinette, Torino - Italy

³Struttura Complessa Oncologia Medica Ginecologia AOU Careggi, Firenze - Italy

Innovation in the management of the breast cancer patient pathway: from correct identification to target therapies. Perspectives, opportunities and insights

Considering the current and future therapeutic options that are or will be available in the adjuvant treatment of breast cancer, this document reports on the insights from two multi-regional expert meetings aimed at investigating possible problems of access to the treatment pathway involving the BRCA (Breast Cancer) test.

The experts stated that the update of the AIOM guidelines (diagnostic and therapeutic innovations) will require a correction of clinicians' behaviors and a partial reorganization of the current Integrated Care Pathways (ICPs).

From this point of view, the update of the AIOM GLs could supply to Regions and, above all, to all cancer networks a valid rationale for starting a process of harmonization of ICPs aimed at guaranteeing the rapid access to treatments by improving the quality of the service provided by the National Health Service (SSN).

To ensure to breast cancer patients a rapid access to the latest approved treatments, experts believe that it will be necessary to update the access pathway to genetic tests. This could lead to an increase in the use of genetic tests, creating one of the main organizational and economic challenge that regions and cancer networks will have to face.

Keywords: AIOM Guidelines, BRCA test, Breast cancer, Integrated Care Pathways, NGS test, Olaparib

Premessa

A seguito dell'addendum per il setting adiuvante/neo-adiuvante (febbraio 2023) (1), in data 08 gennaio 2024 è stato pubblicato nel Sistema Nazionale Linee Guida l'aggiornamento delle Linee Guida 2023 sul carcinoma mammario in stadio precoce realizzate dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) (2). Tra i vari aggiornamenti troviamo al punto 5.4, "Terapia sistemica nella neoplasia mammaria operabile BRCA-correlata", l'inserimento del quesito 24 "Dovrebbe un trattamento adiuvante con olaparib

(+ terapia ormonale se HR+) versus nessun trattamento (+ terapia ormonale se HR+) essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e mutazione germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante)?" e, al punto 11, "Counseling genetico finalizzato al trattamento", l'aggiornamento dei criteri per l'accesso ai test genetici (2). In merito al quesito 24 del punto 5.4, a fronte del vantaggio osservato in termini di *invasive Disease-Free Survival* (iDFS), *Distant Disease-Free Survival* (DDFS), *Overall Survival* (OS), secondo i tumori e tenuto conto dell'impatto non detrimentalmente in termini di qualità di vita e dell'impatto in termini di tossicità, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno con una forza della raccomandazione "forte" a favore di olaparib nelle pazienti con mutazione germinale BRCA 1/2 affette da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio di recidiva (2). In riferimento invece al punto 11, l'aggiornamento delle LG AIOM 2023 sul carcinoma mammario in stadio precoce (2) riporta che "In considerazione della disponibilità di farmaci quali i PARP-inibitori nel setting

Received: April 5, 2024

Accepted: May 28, 2024

Published online: June 14, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianni Amunni

email: gianni.amunni@unifi.it



metastatico e adiuvante si è resa necessaria una nuova forma di counseling genetico finalizzato al trattamento (Mainstreaming Cancer Genetics, MCG). Attraverso tale modello gli oncologi medici e gli altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico oncologico mammario avviano direttamente il paziente alla diagnosi genetica di ricerca costituzionale di mutazioni BRCA1/2 a scopo di trattamento. Le evidenze attualmente disponibili non supportano il test BRCA su tessuto tumorale. Allo stato attuale, il test BRCA è indicato su sangue periferico e il test somatico può essere effettuato nell'ambito di studi a fini di ricerca". Nel successivo punto 11.1 vengono identificati i criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica. Il percorso di accesso al test genetico delle pazienti con carcinoma mammario dovrebbe essere modulato in base alla probabilità a priori di riscontro di una variante patogenetica e alla finalità principale (predittiva o preventiva):

- *Pazienti con caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica (VP) di BRCA1/2, indipendentemente dalla storia familiare.* Per questa categoria di pazienti, il test BRCA, se eseguito in urgenza per stabilire il trattamento (locoregionale e/o sistemico), può essere richiesto, oltre che dai genetisti, anche da oncologi e chirurghi senologi opportunamente formati, che si fanno garanti della corretta informazione del/della paziente. In caso di riscontro di una variante (patogenetica o di incerto significato, VUS) deve essere prontamente attivata la consulenza genetica oncologica. Nelle pazienti senza VP BRCA accertata devono essere definiti criteri e percorsi per l'eventuale valutazione di altri geni di predisposizione (testati in parallelo con BRCA o analizzabili successivamente).
- *Pazienti senza caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di VP BRCA, eleggibili a trattamenti specifici in caso di VP germinale.* Per questa categoria di pazienti, il test BRCA a fini predittivi di risposta alle terapie e prognostici viene richiesto dall'oncologo opportunamente formato, che si fa garante della corretta informazione del/della paziente. In caso di riscontro di una variante (patogenetica o di incerto significato, VUS), deve essere prontamente attivata la consulenza genetica oncologica.
- *Pazienti con storia familiare associata a un'aumentata probabilità di VP BRCA.* Per questa categoria di pazienti è indicato un percorso di consulenza genetica tradizionale, il quale permette di massimizzare l'informatività della valutazione genetica. Quando la definizione dello stato genetico del/della paziente è necessaria per le decisioni terapeutiche, deve essere garantito l'accesso alla consulenza genetica urgente (entro una settimana dalla richiesta); qualora la situazione locale non consenta l'accesso alla consulenza genetica urgente, il test BRCA a fini predittivi di risposta alle terapie e prognostici può essere richiesto da oncologi e chirurghi senologi opportunamente formati, che si fanno garanti della corretta informazione del/della paziente, e il risultato viene interpretato nell'ambito del team multidisciplinare (comprendente il genetista).

Si conclude infine affermando che "il test genetico deve essere parte di un percorso di una valutazione genetica che richiede una conoscenza esperta dell'argomento che derivi da una formazione non episodica" e che "il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie possa essere prescritto dal genetista, dall'oncologo e dai chirurghi senologi con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati" (2).

In virtù delle attuali e future opzioni terapeutiche che sono disponibili o che saranno disponibili nel *setting* adiuvante del carcinoma mammario, il presente documento riporta gli spunti di riflessione emersi durante la conduzione di un progetto di ricerca finalizzato a indagare su eventuali problematiche di accesso per il percorso terapeutico che prevede l'esecuzione del test BRCA (BRCA Cancer). Il progetto ha previsto l'organizzazione di due *expert meeting* multiregionali: il primo condotto a Bologna in data 10 luglio 2023 che ha coinvolto 10 esperti provenienti da Regioni del Nord e del Centro Italia (Regioni Emilia-Romagna [n = 3], Lombardia [n = 1], Piemonte [n = 2], Toscana [n = 2] e Veneto [n = 2]) e il secondo condotto a Roma in data 27 settembre 2023 che ha coinvolto 10 esperti provenienti da Regioni del Sud e Centro Italia (Campania [n = 1], Calabria [n = 2], Lazio [n = 3], Sardegna [n = 1] e Sicilia [n = 3]).

In entrambi gli *expert meeting* gli esperti coinvolti hanno affermato che l'addendum alle LG AIOM 2022 (1) (documento anticipatorio dell'aggiornamento delle LG AIOM 2023 (2) e unico documento disponibile durante la conduzione dei due *expert meeting*), introducendo novità diagnostiche e terapeutiche per il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce, richiederà una correzione dei comportamenti dei clinici e una parziale riorganizzazione degli attuali Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA).

In quest'ottica l'addendum delle LG AIOM 2022 (1) e il successivo aggiornamento delle LG AIOM 2023 sul carcinoma mammario in stadio precoce (2) potrebbero fornire alle Regioni, ma soprattutto alle Reti Oncologiche, un valido rationale per iniziare un processo di armonizzazione dei PDTA finalizzati a garantire un rapido accesso ai trattamenti migliorando la qualità del servizio erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). All'interno di questo processo di armonizzazione, gli esperti ritengono che, per garantire alle pazienti un rapido accesso agli ultimi trattamenti approvati, sarà necessario aggiornare soprattutto il percorso di accesso ai test genetici. Quest'ultimo aspetto, a detta degli esperti, determinerà un aumento del numero di test genetici dando vita a una delle principali sfide che Regioni e Reti Oncologiche dovranno affrontare dal punto di vista organizzativo ed economico.

Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali

A fronte della continua e costante innovazione farmacologica promossa dalla ricerca clinica, i PDTA costituiscono un importante strumento regolatorio di accesso alle cure che, aggiornando di volta in volta i criteri di eleggibilità ai nuovi

trattamenti, permettono alla Regioni o alle Strutture Sanitarie di adeguarsi alle Linee Guida Nazionali.

In linea teorica, l'efficienza di un PDTA dovrebbe essere valutata tramite il monitoraggio di specifici indicatori di processo (*Key Performance Indicator*, KPI). Per esempio, per il monitoraggio della qualità del processo del PDTA del carcinoma mammario potrebbero essere inseriti dei KPI in grado di definire la presenza effettiva di figure come quella del genetista o del *counseling* oncogenetico. Seguendo l'indicazione fornita dagli esperti, la qualità del percorso di presa in carico e di gestione delle pazienti affette da carcinoma mammario rappresenta un KPI che tutte le Regioni dovrebbero monitorare.

Con lo scopo di assicurare un'elevata qualità dei servizi erogati, diverse Regioni hanno incrementato il controllo sui rimborsi dei *Diagnosis Related Groups* (DRG) chirurgici associati agli interventi alla mammella, garantendo il rimborso ai soli Centri che fanno parte delle *Breast Unit* della Rete Oncologica. La Regione Sicilia, ogni anno, esegue un audit a campione su dieci cartelle cliniche intervenendo in caso di anomalie di percorso. Nelle Regioni che invece non hanno la possibilità di intervenire sul rimborso dei DRG, vengono identificate le strutture che non hanno un percorso di cura adeguatamente controllato, lasciando la decisione finale ai pagatori regionali.

Il passaggio della paziente con carcinoma mammario in una *Breast Unit* afferente alla Rete Oncologica è una parte fondamentale del percorso di cura in quanto consente al gruppo multidisciplinare non solo il confronto delle competenze, ma anche la condivisione delle responsabilità e lo scambio di informazioni fra diverse figure professionali. Per questo motivo risulta fondamentale aumentare il controllo sulle pazienti oncologiche di cui non si conoscono né il percorso diagnostico né quello di cura.

Gli esperti riportano come in ciascuna delle dieci Regioni coinvolte nei due *expert meeting* sia presente un PDTA per il carcinoma mammario che viene puntualmente aggiornato in funzione della disponibilità di nuove terapie o di nuovi strumenti diagnostici, dove l'inclusione dei test genetici e dell'addendum delle LG AIOM 2022 (1) o è già stata effettuata o è in attesa di implementazione.

Efficienza organizzativa

Considerando la velocità con cui la ricerca scientifica progredisce in campo oncologico, è necessario aggiornare l'attuale modello organizzativo per garantire a livello nazionale un accesso omogeneo ed equo alle innovazioni terapeutiche. Secondo l'opinione espressa dagli esperti, la Commissione Salute della Conferenza Stato-Regioni dovrebbe rivestire il ruolo di principale attore nel definire una o più soluzioni comuni per tutte le Regioni affinché si possano ridurre le attuali disparità presenti sul territorio nazionale. A oggi, infatti, lo scenario è estremamente eterogeneo: alcune Regioni possono garantire un sistema organizzativo funzionale e, di conseguenza, una presa in carico del paziente di alto livello in linea con gli standard europei, mentre per altre Regioni il *gap* da colmare è significativo. Dal momento che obiettivi e criticità risultano comuni a tutte

le 21 Regioni/Province Autonome, sarebbe sicuramente vantaggioso collaborare per proporre collettivamente un modello organizzativo che garantisca equità e omogeneità di prestazioni.

In tale contesto si inserisce la richiesta di un maggiore accesso ai test genetici introdotto dall'addendum delle LG AIOM 2022 (1) e dal successivo aggiornamento delle LG AIOM 2023 (2). Per poter offrire alle pazienti con carcinoma mammario un rapido accesso ai test genetici diventa quindi indispensabile pianificare l'inserimento dei laboratori di genetica molecolare e delle anatomie patologiche all'interno degli attuali PDTA, creando una rete o, quando possibile, centralizzando nelle strutture regionali di riferimento. Probabilmente nelle Regioni in cui è presente un adeguato collegamento tra ospedali e laboratori, la soluzione di concentrare i laboratori in pochi centri (centralizzazione) potrebbe consentire da un lato di rispettare le tempistiche richieste e dall'altro di ottimizzare l'uso delle risorse. A fronte di un aumento della popolazione testata, un approccio di questo tipo permetterebbe sia un miglioramento dell'appropriatezza delle terapie somministrate sia una migliore gestione delle risorse disponibili con un aumento della qualità dei servizi erogati e una riduzione degli sprechi.

La Regione, nel caso in cui non lo abbia già fatto, ha il compito di identificare all'interno della Rete Oncologica un numero adeguato di laboratori di eccellenza in grado di gestire i volumi delle analisi richieste. Seguendo quanto riportato in recenti Decreti Ministeriali, l'individuazione di una soglia minima annuale di test da realizzare rappresenta una delle indicazioni a supporto delle stesse Regioni nel processo di individuazione dei laboratori, oltre ad altre caratteristiche tecnico-organizzative. Gli esperti sottolineano però che tale processo di centralizzazione dovrebbe essere obbligatoriamente accompagnato dal potenziamento delle risorse umane specializzate al fine di riuscire a garantire un volume dei test in aumento.

Le Regioni attualmente si stanno mobilitando per aggiornare i modelli organizzativi al fine di garantire ai pazienti l'accesso alle nuove cure che sono state approvate di recente o in corso di approvazione. Molti centri di eccellenza hanno già identificato al loro interno i gruppi multidisciplinari. Tuttavia, non sempre è possibile la collaborazione in rete tra i centri. Le tempistiche necessarie per attivare i nuovi percorsi non sono immediate, in quanto è necessario verificare che tutti i centri possedano i requisiti strutturali e qualitativi richiesti. È stato proposto di organizzare una rete di laboratori di anatomia patologica per velocizzare l'esecuzione dei test NGS (*Next Generation Sequencing*) per tutti quei pazienti che non sono in carico nei centri di riferimento della Rete Oncologica. Per garantire il funzionamento di una rete di laboratori è necessario potenziare l'organizzazione logistica del trasporto dei tessuti biologici, esternalizzando il servizio qualora necessario, in modo tale da evitare al paziente spostamenti inutili che potrebbero danneggiare la qualità del campione.

Nella Tabella 1 sono riassunte alcune delle misure organizzative messe in atto, nel corso degli ultimi anni, dalle Regioni per garantire l'accesso ai test genetici (BRCA, NGS).

TABELLA 1 - Misure organizzative finalizzate a garantire l'accesso ai test genetici (BRCA, NGS)

Regione	Misura organizzativa
Toscana	Sono stati individuati i centri di primo e di secondo livello per l'esecuzione dei test BRCA, i quali attualmente riescono a testare circa il 50% delle pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario.
Emilia-Romagna	Grazie a una delibera del 2011, sono stati identificati quattro laboratori che eseguono i test BRCA stanziando un budget annuale definito su stime fornite da clinici/Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM).*
Lombardia	Grazie alla somministrazione di una survey, sono stati identificati i centri in grado di eseguire i test NGS.
Piemonte	Grazie a una specifica delibera, sono stati identificati sette laboratori per l'esecuzione dei test NGS e tre poli per l'analisi BRCA.
Veneto	Nel 2019, sono stati identificati un centro Hub di riferimento per l'esecuzione dei test e dei centri Spoke per il coordinamento della consulenza genetica oncologica.
Campania	Dal 2022, a discrezione dell'oncologo e del gruppo multidisciplinare, è previsto l'accesso al test BRCA per le pazienti trattabili tramite l'uso compassionevole.
Sicilia	Il test viene eseguito in sette centri, che riescono a coprire la richiesta per la profilazione genomica. Nelle aree dove l'accesso al test è più complicato, si sta lavorando per migliorare il trasporto dei campioni verso i laboratori individuati.**
Lazio	Sono state pubblicate le Linee Guida per l'istituzione della Rete Oncologica Regionale, all'interno della quale viene definito il <i>network</i> di laboratori, con l'obiettivo di velocizzare le diagnosi consentendo a tutte le pazienti di accedere al test.
Sardegna	Le consulenze genetiche vengono distribuite equamente fra Nord e Sud, mentre la presenza di una bassa percentuale di mutazioni BRCA nella popolazione femminile ha consentito di gestire l'ampliamento del numero di geni testati senza causare un rallentamento dei tempi necessari per la refertazione.
Puglia	Si sta lavorando e discutendo sulla possibile riorganizzazione del PDTA, sia per permettere alla popolazione eleggibile l'accesso ai test NGS sia per potenziare le attività di screening e prevenzione.

*In alcuni centri della Regione Emilia-Romagna il test viene effettuato a tutte le pazienti metastatiche positive ai recettori ormonali in concomitanza con l'inizio della terapia di prima linea, così da avere già i risultati al manifestarsi della progressione senza dover chiedere analisi in urgenza ai laboratori.

**A tal proposito va segnalata la recente nota assessoriale, con cui vengono invitate le aziende sanitarie pubbliche e private convenzionate a farsi carico dei costi del trasporto del materiale biologico da analizzare nei laboratori accreditati nella rete, esempio di procedura etica e rispettosa per il paziente.

Tempistiche ed efficienza tecnica dei test NGS

Gli esperti ritengono che l'esecuzione dei test NGS rappresenti un importante fattore predittivo della risposta clinica che permette al paziente oncologico l'accesso alla cura più specifica. È quindi fondamentale che il test NGS venga richiesto in tempi brevi dal gruppo multidisciplinare al fine di interpretarne correttamente il referto e di avviare il prima possibile il paziente oncologico al trattamento più appropriato.

Sebbene l'utilizzo di pannelli NGS in grado di studiare molteplici varianti geniche possa rappresentare un efficientamento organizzativo, alcuni esperti ritengono che il loro impiego, allungando il processo di refertazione, potrebbe rallentare le tempistiche di accesso ai trattamenti. Infatti, si stima che in alcune Regioni i tempi di refertazione si allungerebbero in maniera esponenziale, fino a 4 mesi per il sequenziamento mediante pannelli a 500 geni. Quindi, sebbene la profilazione estesa su un numero ristretto di pazienti possa risultare utile, l'urgenza attuale è quella di aumentare il numero di test, nello specifico dell'analisi di BRCA, per poter permettere a più pazienti l'accesso alle terapie; un risultato più facilmente raggiungibile ricorrendo a pannelli genici di dimensioni ridotte.

Gli esperti hanno affrontato anche il tema riguardante la difformità delle piattaforme utilizzate per l'esecuzione dei test NGS. Un problema che non riguarda solo gli aspetti qualitativi del percorso di cura, ma che ne influenza anche l'efficienza e gli aspetti economici. Con l'obiettivo di migliorare l'efficienza del percorso di cura, sarebbe auspicabile decidere a livello nazionale quali test dovrebbero essere garantiti in gratuità: per esempio, solo i pannelli target (somatici, germinali e genomici) oppure solo i test propedeutici all'individuazione di una terapia farmacologica? Sempre in termini di efficienza tecnica, gli esperti ritengono che, al fine di migliorare la qualità dei dati, sarebbe opportuno uniformare la refertazione dei test. Infatti, anche all'interno della stessa Regione, si possono verificare casi di referti rilasciati con differenti livelli di dettaglio.

Infine, con lo scopo di mantenere alto lo standard dei laboratori, gli esperti hanno proposto di rendere effettivo, dove non ancora previsto, il coinvolgimento degli anatomopatologi e dei biologi molecolari nei gruppi multidisciplinari.

Nomenclatore tariffario

Un altro tema affrontato dagli esperti durante i due *expert meeting* e trasversale per tutte le Regioni, in quanto classico esempio di disomogeneità sul territorio, riguarda l'attribuzione di una corretta tariffa di rimborso per i test genetici. L'assioma generale che dovrebbe governare l'investimento economico delle Regioni per i test genetici dovrebbe essere garantire il maggior numero di test (eseguiti tempestivamente) a fronte delle risorse disponibili. Per anni però le Regioni hanno adottato tariffe per i test genetici che spesso non rispecchiavano il reale valore della tecnologia impiegata. Per esempio, le tariffe di rimborso del test NGS per BRCA variano da Regione a Regione e spesso sono risultate maggiori rispetto al costo effettivo della tecnologia impiegata.

Appare evidente come l'assenza di una specifica tariffa di rimborso o l'esclusione dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) abbia costituito nel tempo una barriera all'accesso alle terapie per i pazienti, generando disparità di servizio sul territorio, specialmente nelle Regioni che si trovano in maggiore difficoltà economica (Commissariate e/o in Piano di Rientro) che non potrebbero rimborsare i test utilizzando fondi extra LEA.

La Regione Lombardia, sulla base dei risultati di un'analisi economica, ha quantificato i costi associati all'impiego dei test NGS. È stata stimata una tariffa di rimborso di € 1.150 per i pannelli target (entro i 50 geni) e una tariffa di rimborso di € 1.850 per profilazione NGS estesa. Dall'analisi economica è inoltre emerso che il costo dei test NGS incide per l'1-5% del costo totale di trattamento (farmaci inclusi).

A gennaio 2025 entreranno in vigore i nuovi LEA con le nuove tariffe per i test NGS. Questo aggiornamento, atteso da tempo, nonostante rischi di essere già obsoleto, potrebbe essere l'occasione per fare in modo che le Regioni possano collaborare per identificare tariffe omogenee sul territorio nazionale, in grado di rispecchiare il reale valore sia delle tecnologie di analisi adottate sia del personale coinvolto nel processo di esecuzione e refertazione del test, promuovendo una corretta allocazione delle risorse disponibili. Malgrado ciò, SIGU e SIAPEC definiscono sottostimate le nuove tariffe che entreranno in vigore (unico rimborso di € 1.350 per test eseguiti da 3 a 47 geni).

Secondo un'analisi presentata nel 2022 (3), sarebbe stato necessario un incremento al fondo destinato per i test NGS di circa 32,5 milioni di euro, in aggiunta ai 5 milioni già stanziati (anni 2022 e 2023) in modo tale da coprire il fabbisogno stimato di 27.000 pazienti totali da testare, di cui 10.000 per carcinoma mammario.

Formazione e carenza del personale sanitario

Oltre a tutte le figure sanitarie coinvolte, la conoscenza completa del corretto percorso di gestione dei pazienti è fondamentale soprattutto per l'oncologo. Uno dei momenti più sfidanti è l'interpretazione del risultato del test genetico (soprattutto nel caso delle varianti con incerto significato) e per questo la formazione deve essere una priorità per tutti gli oncologi. Essendo all'inizio l'unica figura sanitaria a contatto con la paziente, l'oncologo deve essere adeguatamente formato per spiegare, dopo l'esito positivo di un test genetico, alla paziente l'importanza della sorveglianza sugli altri organi e ai familiari l'accesso al counseling oncogenetico familiare. Solo successivamente, in supporto all'oncologo, subentra la *Breast Unit* e con essa la condivisione delle informazioni. Secondo gli esperti, la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), in collaborazione con AIOM, potrebbe farsi carico di una formazione specifica per la condivisione di queste conoscenze ai medici oncologi. Le due società scientifiche (SIGU e AIOM) dovrebbero lavorare su aspetti riguardanti una maggiore collaborazione fra oncologo e genetista, soprattutto in quelle realtà dove il genetista non è presente. Così come nei centri di riferimento, anche nei centri di prossimità la definizione di percorsi formativi eviterebbe casi di iniquità per le pazienti,

mantenendo un livello elevato di qualità nella gestione e nella cura delle pazienti.

In alcune Regioni gli esperti evidenziano il problema riguardante la carenza di personale sanitario specializzato, aspetto che rende complicato, se non impossibile, gestire le attuali e future numeriche di pazienti da sottoporre ai test.

In un'ottica di incremento dei pazienti eleggibili ai test (non solo carcinoma mammario) anche le Regioni che a oggi riescono a garantire i volumi di test richiesti e a rilasciare il referto entro le tempistiche previste potrebbero non riuscire a mantenere gli attuali standard. Considerato che per formare nuove risorse umane è necessario del tempo, il problema della carenza di personale sanitario specializzato riveste un ruolo primario nell'ottica della programmazione e deve quindi essere affrontato e risolto quanto prima per evitare che costituisca un'ulteriore barriera all'accesso ai trattamenti.

Counseling genetico

Nel processo di riorganizzazione del percorso di accesso ai test genetici, gli esperti hanno suggerito di mantenere opportunamente il *counseling* oncogenetico, dato l'importante peso che un esito positivo determina sul paziente e sui familiari. A oggi gli esperti denunciano un eccessivo ritardo all'accesso del *counseling* oncogenetico familiare dopo l'esito positivo di un test genetico. Un incremento dei fondi a disposizione delle Regioni potrebbe aiutare a colmare questo *gap*. In alcune Regioni è già attivo il servizio di *web counseling*.

Associazione di pazienti

La ricognizione e l'identificazione di barriere che rallentano il percorso di cura è una delle prerogative delle associazioni dei pazienti, per questo motivo il loro ruolo è sempre più centrale quando si affrontano tematiche di accesso alle terapie disponibili. Europa Donna (una fra le principali associazioni ad aver richiesto l'attivazione delle *Breast Unit* in Italia) e aBRCA d'Abra sono due associazioni che si sono poste a supporto delle pazienti non solo in termini di informazione, ma anche per identificare e prioritizzare le azioni da compiere. Secondo gli esperti, il paziente informato ed esperto può aumentare l'*awareness* della patologia e il suo contributo può risultare fondamentale, anche in ottica di una sensibilizzazione politica e istituzionale.

Osservazioni conclusive

Gli esperti coinvolti nei due *expert meeting* ritengono che il dialogo tra tutti gli attori coinvolti nel sistema salute sia un fattore imprescindibile per la buona riuscita della riorganizzazione dei PDTA nel carcinoma mammario alla luce dell'addendum delle LG AIOM 2022 (1) e del successivo aggiornamento delle LG AIOM sul carcinoma mammario in stadio precoce (2). In tema organizzativo gli esperti si attendono una riorganizzazione del PDTA per l'ampliamento dell'accesso al test genetico e del percorso di *counseling* e un aggiornamento delle piattaforme per i test a vantaggio dell'efficienza dell'intero sistema, stabilendo delle priorità di rimborso per quei test associati a una terapia target. In tema economico ci si attende un efficientamento dell'allocazione delle risorse, con



un adeguamento e un'armonizzazione sul territorio nazionale delle tariffe di rimborso per i test NGS. Infine, in tema di efficienza, gli esperti ritengono fondamentale uniformare e standardizzare i referti, riorganizzare la diagnostica dei laboratori di riferimento e, soprattutto, implementare una rete di laboratori.

Acknowledgements

The Authors wish to thank Roberto Ravasio for providing editorial support on behalf of PharmaLex Italy S.p.A.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from AstraZeneca S.p.A.

Bibliografia

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). ADDENDUM Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE. Addendum edizione 2022 Aggiornata a 23.02.2023. [Online](#) (Accessed May 2024)
2. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE. Edizione 2023 aggiornata al 20/11/2023. [Online](#) (Accessed May 2024)
3. Pinto C, Normanno N, Jommi C, Pruneri G, Ravasio G. Incremento del Fondo Test NGS nell'ambito di un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione. Sanità24. Il sole 24 Ore. 6/12/2022. [Online](#) (Accessed May 2024)



Analisi di impatto del biosimilare di natalizumab sulla spesa farmaceutica per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente in Italia

Roberto Bergamaschi¹, Marco Capobianco², Roberto Ravasio³

¹Unità di Ricerca Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia - Italy

²SC Neurologia AO S. Croce e Carle, Cuneo - Italy

³HEOR and RWE Lead, CENCORA PharmaLex Italy S.p.A., Milano - Italy

Budget impact analysis of natalizumab biosimilar on pharmaceutical expenditure for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Italy

Background: The availability of high-efficacy disease-modifying therapy (DMT), including natalizumab, improved treatment efficacy in adults with highly-active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Natalizumab patent protection has expired, and the natalizumab biosimilar (Tyruko[®]) has been recently reimbursed by AIFA. As the price of natalizumab biosimilar is expected to be lower as compared with natalizumab originator's price, a budget impact analysis was conducted to assess the economic impact associated to the introduction of natalizumab biosimilar for patients with highly-active RRMS.

Methods: A budget impact model was developed, considering the INHS perspective and a 5-years time horizon. The number of patients treated with natalizumab was estimated based on historical natalizumab consumption data, disease prevalence rates and natalizumab market share. The budget impact population was divided into prevalent and incident patients. The model assumes that some patients in treatment with natalizumab originator will switch to natalizumab biosimilar and that some naïve patients will directly start treatment with natalizumab biosimilar. The ex-factory price of natalizumab originator (intravenous and subcutaneous) and biosimilar (intravenous) and the corresponding administration costs were included. All assumptions were validated by expert opinion.

Results: Eligible population was estimated at 7,552, 7,779, 8,090, 8,494 and 8,834 in years 1, 2, 3, 4 and 5 respectively. The introduction of natalizumab biosimilar, considering a progressive increase in market share from 9.6% (year 1) to 40.5% (year 5), would provide an overall savings (5-years time horizon) over € 47 million to the INHS. The scenario analysis highlights that the lower treatment cost of biosimilar natalizumab compared to originator natalizumab would offset the higher cost associated with intravenous versus subcutaneous administration.

Conclusion: Considering the results of this budget impact analysis, it is realistic to expect that the presence of biosimilar natalizumab will contribute to the sustainability of public pharmaceutical expenditure.

Keywords: Analysis, Biosimilar, Budget impact cost, Italian NHS, Natalizumab, Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzata da infiammazione e neurodegenerazione (1). È la più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti (2). Secondo quanto riportato dall'“Atlas of MS” sarebbero circa 2,9 milioni le persone con SM in tutto il mondo (37 casi ogni 100.000 persone) (3).

La prevalenza risulta caratterizzata da una differente distribuzione per area geografica con l'Europa, per esempio, che riporta un tasso di 133 casi ogni 100.000 persone rispetto ai 5 casi ogni 100.000 persone per Pacifico Occidentale e Africa, probabilmente questi ultimi influenzati dalla mancanza di dati. In Italia, l'attuale numero complessivo di pazienti con SM è stimato pari a 133.000, con una prevalenza di 215 casi ogni 100.000 persone (3). In tutto il mondo, il numero di persone colpite da SM è in costante aumento, probabilmente in seguito a un miglioramento della diagnosi, al perfezionamento della raccolta dei dati epidemiologici, all'aumento della sopravvivenza (grazie a trattamenti più efficaci) e alla crescita della popolazione (3).

Il fenotipo della sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), caratterizzato da ricadute seguite da periodi di recupero completo o parziale senza progressione della malattia,

Received: March 27, 2024

Accepted: May 13, 2024

Published online: June 17, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio

email: roberto.ravasio@pharmalex.com



viene identificato in base alla progressione clinica e radiologica della malattia stessa (4). Manifestazioni come il rapido deterioramento della funzione neurologica, l'evidenza di un'attività infiammatoria incontrollata o l'accumulo di lesioni alla risonanza magnetica sono definite come SMRR altamente attiva (5,6). La SMRR è il fenotipo più diffuso della SM (circa l'85% dei pazienti) (7).

Lo scenario terapeutico per i pazienti affetti da SMRR è cambiato significativamente negli ultimi anni grazie alla disponibilità di nuove molecole ad alta efficacia caratterizzate da differenti meccanismi d'azione. Uno dei trattamenti ad alta efficacia disponibili è natalizumab, un farmaco biologico indicato come monoterapia *disease-modifying* nei pazienti adulti con SMRR a elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) oppure nei pazienti adulti con SMRR severa a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica (RM) cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM effettuata di recente (8). A oggi, in Italia, sono rimborsati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) l'originatore di natalizumab (Tysabri®) nella formulazione somministrata per via endovenosa (EV) (8,9) e per via sottocutanea (SC) (8,10), e il biosimilare di natalizumab (Tyruko®) nella sola formulazione EV (11,12). Con il termine "biosimilare" si indica un farmaco simile al biologico di riferimento, detto "originatore", già autorizzato dall'Unione Europea, per il quale sia scaduta la copertura brevettuale (13). Dal momento che l'efficacia clinica, nonché qualità, sicurezza e immunogenicità di un farmaco biosimilare sono comparabili al corrispondente farmaco originatore (esercizio di comparabilità) (14), il principale effetto determinato dalla sua immissione in commercio (rimborsabilità) è rappresentato dal minor prezzo di acquisto per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), determinato sia dalla necessità di fronteggiare la concorrenza generatasi dalla scadenza brevettuale dell'originatore sia dalla possibilità per l'azienda produttrice del biosimilare di negoziare un prezzo non gravato, di fatto, dagli sforzi di ricerca e sviluppo affrontati durante la genesi del farmaco originatore (14). La stessa AIFA redige periodicamente un *report* sul monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari, presentando un'analisi della stima del risparmio indotto da questi farmaci (15). La disponibilità e l'adozione nella pratica clinica dei biosimilari contribuiscono dunque in modo significativo alla sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica. Di conseguenza, anche i potenziali risparmi generati dal futuro uso del biosimilare

di natalizumab potrebbero liberare risorse economiche da reinvestire per ridurre l'impatto sulla spesa farmaceutica o, a parità di budget, aumentare l'accesso dei pazienti al trattamento.

Sulla base di tale scenario la presente analisi economica si è posta come obiettivo la stima della potenziale variazione della spesa di natalizumab a carico del SSN che potrebbe determinarsi nei cinque anni dopo la rimborsabilità del relativo biosimilare.

Metodi

Premessa

Con lo scopo di stimare l'impatto economico determinato dall'uso del biosimilare di natalizumab (di seguito "biosimilare") è stata condotta un'analisi di impatto sul budget (*budget impact analysis*, BIA), grazie alla quale si è assunto che tale farmaco, meno costoso di natalizumab originatore (di seguito "originatore"), possa in parte acquisire quote di mercato e sostituirsi a quest'ultimo.

La BIA è stata condotta grazie all'utilizzo di un modello di impatto sul budget (*budget impact model*, BIM) realizzato ad hoc in ambiente Microsoft® Excel®. Nello specifico, attraverso il BIM, è stato valutato l'impatto economico di due scenari alternativi di mercato, lungo un orizzonte temporale di cinque anni, dove lo scenario A ha riprodotto l'attuale mix di trattamenti (originatore EV e SC) in assenza del biosimilare, mentre lo scenario B ha presentato il cambiamento atteso dell'attuale mix di trattamenti in presenza del biosimilare.

Popolazione

In accordo con il regime di rimborsabilità negoziato con AIFA sia per l'originatore sia per il biosimilare di natalizumab (9,10,12), la popolazione considerata nella BIA è costituita da pazienti con SMRR a elevata attività (pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia *disease-modifying* (DMT) e da pazienti con SMRR severa a evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla risonanza magnetica cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto a una precedente RM effettuata di recente) (8,11).

La stima del numero di pazienti oggetto della BIA è stata effettuata partendo dai dati storici di consumo di natalizumab (espressi in milligrammi [mg] di prodotto) riferiti agli anni 2021 e 2022 (Tab. 1) (16). L'andamento dei consumi di natalizumab nel successivo arco temporale 2023-2028 è stato

TABELLA 1 - Numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab

Parametri	Storico		Proiezione					
	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Natalizumab – mercato in mg	23.842.000	24.342.000	26.776.200	29.453.820	30.337.435	31.550.932	33.128.479	34.453.618
Natalizumab – variazione mercato			10,0%	10,0%	3,0%	4,0%	5,0%	4,0%
Natalizumab – dose/paziente/anno (mg)	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900	3.900
Natalizumab – numero/pazienti/anno	6.113	6.242	6.866	7.552	7.779	8.090	8.494	8.834
– di cui incidenti		128	624	687	227	311	404	340

calcolato applicando a ciascun anno uno specifico tasso di variazione calcolato sulla base di stime di mercato (Tab. 1) (16). La successiva conversione tra mercato a consumo e numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab è avvenuta assumendo, sulla base di quanto indicato in scheda tecnica (8), un consumo medio annuo di farmaco per paziente trattato di 3.900 mg, ottenuto moltiplicando la singola dose di 300 mg per un totale di 13 somministrazioni annue. Così facendo, sono stati stimati 6.113 “potenziali” pazienti trattati con natalizumab nel 2021, 6.242 nel 2022, 6.866 nel 2023, 7.552 nel 2024, 7.779 nel 2025, 8.090 nel 2026, 8.494 nel 2027 e 8.834 nel 2028 (Tab. 1).

Con l’obiettivo, inoltre, di stimare i costi di somministrazione, tale popolazione è stata suddivisa in prevalente (soggetti già in trattamento con natalizumab) e incidente (soggetti che iniziano il trattamento con natalizumab). Sempre in accordo con il regime di rimborsabilità negoziato, nella BIA la formulazione SC dell’originatore è stata limitata ai pazienti adulti già in trattamento con la formulazione EV per almeno 12 mesi e che hanno risposto positivamente a tale trattamento (10).

Orizzonte temporale

L’orizzonte temporale considerato nella BIA copre un periodo di 5 anni a partire dal primo anno di commercializzazione del biosimilare di natalizumab (2024) in accordo con il regime di rimborsabilità negoziato (12).

Distribuzione delle quote di mercato

La BIA, come indicato, prevede due scenari alternativi a confronto: lo scenario A senza la presenza del biosimilare e lo scenario B con la presenza del biosimilare. Sulla base dei dati di mercato (16) validati da due clinici esperti nel trattamento della SM che hanno partecipato alla conduzione della presente analisi e alla stesura di questo articolo, la Tabella 2 riporta la distribuzione delle quote di utilizzo di natalizumab nei cinque anni di osservazione, prima dell’introduzione del biosimilare e dopo. Nello scenario B si assume che i pazienti eleggibili al trattamento con il biosimilare EV siano 726 (9,6%) nell’anno 2024, 1.698 (21,8%) nell’anno 2025, 2.359

(29,2%) nell’anno 2026, 2.928 (34,5%) nell’anno 2027 e 3.576 nell’anno 2028 (Tab. 2). Sempre in virtù delle ipotesi effettuate dai due esperti, nel caso base si assume che il biosimilare EV possa erodere quote di mercato solo rispetto all’originatore EV, senza invece modificare l’andamento del mercato dell’originatore SC.

Prospettiva di analisi

La BIA è stata condotta considerando la prospettiva del SSN, includendo i costi diretti sanitari determinati dall’utilizzo di natalizumab nel trattamento di pazienti con SMRR a elevata attività. In particolare, sono stati considerati i costi di acquisto dell’originatore nella formulazione EV e SC e del biosimilare nella formulazione EV e i relativi costi di somministrazione. Data l’assunta sovrapposibilità terapeutica tra originatore e biosimilare (esercizio di comparabilità) (14), nella BIA non sono stati considerati i costi di trattamento associati alla gestione di eventi evitati e/o di eventi avversi, in quanto assunti sovrapposibili.

Costo di trattamento di natalizumab

Nel caso base della BIA per entrambe le formulazioni (EV/SC) dell’originatore e per la formulazione EV del biosimilare sono stati considerati i corrispettivi prezzi *ex-factory* al netto delle sole riduzioni temporanee di legge, assumendo per ciascuno di essi un’intensità della dose relativa del 100% (300 mg per singola somministrazione) e un numero medio annuo di 13 somministrazioni. La Tabella 3 riporta in dettaglio per ciascun farmaco lo schema e il costo medio annuo di trattamento. Nello specifico per natalizumab originatore EV è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.624,50 per la confezione contenente un flaconcino da 300 mg (9), per natalizumab originatore SC è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.624,50 per la confezione contenente due siringhe pre-riempite da 150 mg ciascuna (10) e, infine, per natalizumab biosimilare EV è stato considerato un prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni temporanee di legge di € 1.299,60 per la confezione contenente un flaconcino da 300 mg (12).

TABELLA 2 - Distribuzione delle quote di mercato prima dell’introduzione del biosimilare di natalizumab e dopo

Parametri	SCENARIO A					SCENARIO B				
	2024	2025	2026	2027	2028	2024	2025	2026	2027	2028
Quote mercato (%)										
Natalizumab EV originatore	89,0%	86,0%	83,0%	79,5%	76,0%	79,4%	64,2%	53,8%	45,0%	35,5%
Natalizumab SC originatore	11,0%	14,0%	17,0%	20,5%	24,0%	11,0%	14,0%	17,0%	20,5%	24,0%
Natalizumab EV biosimilare	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,6%	21,8%	29,2%	34,5%	40,5%
Numero pazienti										
Natalizumab EV originatore	6.721	6.690	6.715	6.753	6.714	5.995	4.992	4.356	3.825	3.137
Natalizumab SC originatore	831	1.089	1.375	1.741	2.120	831	1.089	1.375	1.741	2.120
Natalizumab EV biosimilare	0	0	0	0	0	726	1.698	2.359	2.928	3.576
Totale	7.552	7.779	8.090	8.494	8.834	7.552	7.779	8.090	8.494	8.834

TABELLA 3 - Schema e costo medio annuo di trattamento di natalizumab originatore e biosimilare

Natalizumab	Somministrazione	Dosaggio	Intensità dose	Numero cicli/anno	Costo annuo di trattamento
Originatore	EV	300 mg ogni 4 settimane	100%	13,00	€ 21.118,50
Originatore	SC	300 mg ogni 4 settimane (due siringhe da 150 mg)	100%	13,00	€ 21.118,50
Biosimilare	EV	300 mg ogni 4 settimane	100%	13,00	€ 16.894,80

Costo di somministrazione

Le principali differenze di costo tra le formulazioni EV e SC di natalizumab (originatore/biosimilare) riguardano i tempi di somministrazione e quelli successivi di osservazione, come riportato nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (8,11). Nel caso di natalizumab EV (originatore/biosimilare), dopo la diluizione, l'infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di circa 1 ora e i pazienti devono essere tenuti in osservazione sia durante l'infusione sia per 1 ora dopo la fine dell'infusione per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità. Dopo le prime 12 dosi somministrate per via endovenosa, i pazienti devono continuare a essere tenuti sotto osservazione durante l'infusione. Se i pazienti non hanno mostrato alcuna reazione da infusione, il tempo di osservazione dopo la somministrazione della dose può essere ridotto o eliminato a seconda del parere medico (8,11). Nel caso di natalizumab SC (originatore), devono invece essere somministrate due siringhe pre-riempite (dose totale di 300 mg), una dopo l'altra senza ritardi significativi. La seconda iniezione deve essere somministrata non più tardi di 30 min dopo la prima. I pazienti naïve a natalizumab, per le prime 6 dosi, devono essere osservati durante l'iniezione e per 1 ora successiva, per individuare eventuali segni e sintomi di reazioni, compresa l'ipersensibilità. Per i pazienti che ricevono attualmente natalizumab e che hanno già ricevuto almeno 6 dosi, indipendentemente dalla via di somministrazione, il tempo di osservazione di 1 ora dopo l'iniezione sottocutanea può essere ridotto o eliminato a seconda del giudizio clinico, se i pazienti non hanno avuto reazioni all'iniezione (8).

Dal momento che si ritiene che l'attuale tariffa rimborsata a livello nazionale (*iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore, non classificate altrove, codice 99.25, tariffa € 9,71*) non copra gli effettivi costi sostenuti dall'ospedale, la stima dei costi di somministrazione associati a natalizumab EV o SC è avvenuta applicando al contesto italiano i risultati di uno studio condotto da un gruppo multidisciplinare (GM) di otto esperti spagnoli di SM (tra cui neurologi, farmacisti e infermieri), che ha analizzato i tempi e le attività chiave del processo di somministrazione EV o SC di natalizumab (17). Affinché fosse corretto trasferire tali risultati al contesto italiano, sulla base della propria esperienza maturata nel trattamento della SM, è stato chiesto ai due clinici che hanno partecipato alla presente analisi di esprimere una propria valutazione su quanto raccolto dallo studio spagnolo, integrando o modificando quando necessario.

Secondo quanto indicato nello studio spagnolo, il processo di somministrazione ha ricompreso il tempo impiegato dagli operatori sanitari per la preparazione dei farmaci e del paziente, per la somministrazione del farmaco (SC o EV), per

TABELLA 4 - Tempi fase di pre-somministrazione

Fase di pre-somministrazione	Natalizumab	Natalizumab
	EV	SC
1. Verifica della prescrizione	5,5 min	5,5 min
– neurologo	46,3%	46,3%
– farmacista	15,0%	15,0%
– infermiere	38,8%	38,8%
2. Preparazione del farmaco	12,5 min	5,0 min
– neurologo	0,0%	0,0%
– farmacista	12,5%	7,5%
– infermiere	87,5%	92,5%
3. Accoglienza del paziente	12,5 min	12,5 min
– neurologo	25,0%	25,0%
– farmacista	0,0%	0,0%
– infermiere	75,0%	75,0%
4. Validazione della prescrizione	3,0 min	3,0 min
– neurologo	62,5%	62,5%
– farmacista	12,5%	12,5%
– infermiere	25,0%	25,0%
5. Ordine di dispensazione	2,0 min	2,0 min
– neurologo	5,0%	5,0%
– farmacista	72,5%	72,5%
– infermiere	22,5%	22,5%
6. Registrazione della documentazione	12,5 min	12,5 min
– neurologo	31,7%	31,7%
– farmacista	26,7%	26,7%
– infermiere	41,7%	41,7%
Totale tempo	48,0 min	40,5 min

l'osservazione del paziente e per la preparazione della documentazione (17). Tale processo è stato suddiviso in due fasi: i) fase di pre-somministrazione (verifica della prescrizione, preparazione del farmaco, accoglienza del paziente, validazione della prescrizione, ordine di dispensazione, registrazione della documentazione) (Tab. 4); ii) fase di somministrazione/osservazione (rilevazione dei segni vitali e preparazione della linea periferica, osservazione del paziente durante il trattamento di infusione/iniezione, osservazione post-dose, rilevazione dei segni vitali, lavaggio e rimozione della linea periferica e

TABELLA 5 - Tempi fase di somministrazione/osservazione – natalizumab EV

Fase di somministrazione/osservazione	Natalizumab EV (1-12 dose)	Natalizumab EV (13+ dose)	Natalizumab SC (1-6 dose)	Natalizumab SC (7+ dose)
7. Rilevazione segni vitali e preparazione della linea periferica	15,0 min	15,0 min	5,0 min	5,0 min
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
8. Infusione o iniezione (osservazione del paziente)	60,0 min	60,0 min	13,5 min	13,5 min
– neurologo	10,0%	5,0%	10,0%	5,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	90,0%	95,0%	90,0%	95,0%
9. Osservazione post-trattamento	60,0 min	15,0 min	60,0 min	5,0 min
– neurologo	10,0%	5,0%	10,0%	5,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	90,0%	95,0%	90,0%	95,0%
10. Rilevazione segni vitali	5,0 min	5,0 min	5,0 min	5,0 min
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
11. Lavaggio e rimozione linea periferica	10,0 min	10,0 min	1,0 min	1,0 min
– neurologo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
12. Registrazione della documentazione finale delle informazioni sul paziente	15,0 min	15,0 min	15,0 min	15,0 min
– neurologo	45,0%	45,0%	45,0%	45,0%
– farmacista	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
– infermiere	55,0%	55,0%	55,0%	55,0%
Totale tempo	165,0 min	120,0 min	99,5 min	44,5 min

registrazione della documentazione finale delle informazioni sul paziente) (Tab. 5). Ciascuno dei due esperti ha quindi stimato il tempo medio impiegato per lo svolgimento di ciascuna attività delle due fasi e la corrispondente quota di partecipazione ponderata delle diverse figure professionali quali neurologo, farmacista e infermiere. Le Tabelle 4 e 5, rispettivamente per la fase di pre-somministrazione e per quella di somministrazione e osservazione, riportano le stime fornite dai due esperti dei tempi medi di esecuzione delle singole attività e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali.

Secondo la stima fornita dai due esperti, l'esecuzione della fase di pre-somministrazione richiederebbe un tempo medio di 48,0 min in caso di somministrazione di natalizumab EV e di 40,5 min in caso di somministrazione di natalizumab SC (Tab. 4). Considerando le prime 12 dosi di natalizumab EV, il tempo assorbito dalla fase di somministrazione e osservazione sarebbe di 165,0 min, tempo che si ridurrebbe a 120,0 min per le successive dosi (dalla tredicesima in avanti)

(Tab. 5). Sensibilmente inferiori risulterebbero invece i tempi assorbiti dalla fase di somministrazione e osservazione per natalizumab SC: 99,5 min per le prime 6 dosi e 44,5 min per quelle successive (dalla settimana in avanti) (Tab. 5).

Con lo scopo di valorizzare i tempi assorbiti dell'esecuzione delle attività per le fasi di pre-somministrazione e somministrazione e osservazione, ai due esperti è stato infine chiesto di richiedere ai rispettivi controlli di gestione i costi medi orari per le figure professionali considerate (neurologo: € 47,48; farmacista: € 42,30; infermiere: € 24,90) e il costo medio orario per l'occupazione della sala infusione (€ 4,03). Quest'ultimo valore è stato calcolato rapportando le ore annue (1.382) di attività erogate dalla sala infusione per la somministrazione di farmaci per il trattamento della SM ai costi di struttura quali energia elettrica, gas, pulizie, ammortamento e manutenzione immobili attribuibili alla sala infusione (€ 5.574).

Applicando, quindi, i costi orari ai tempi delle singole attività ponderate per la partecipazione delle diverse figure



professionali e il costo orario per l'utilizzo della sala infusione, sono stati stimati un costo medio annuo di somministrazione di € 1.445,35 e di € 1.147,72, rispettivamente, per il primo e per i successivi anni di trattamento con natalizumab EV e un costo medio annuo di somministrazione di € 789,33 e di € 615,71, rispettivamente, per il primo e per i successivi anni di trattamento con natalizumab SC.

Analisi di scenario

Al fine di valutare anche l'impatto economico associato alla via di somministrazione, a differenza di quanto fatto nel caso base dove si è assunto che il biosimilare possa acquisire quote di mercato rispetto al solo originatore EV, nell'analisi di scenario si è ipotizzato che natalizumab biosimilare possa prendere anche quote di mercato attribuite all'originatore somministrato per via sottocutanea. L'analisi di scenario ha quindi indagato i risultati associati a quattro scenari alternativi al caso base. Nel primo scenario si è assunto che tutte le quote di mercato acquisite dal biosimilare di natalizumab vengano sottratte a quelle attribuite all'originatore SC di natalizumab. Nel secondo scenario è stata mantenuta la stessa assunzione del primo scenario con l'aggiunta che alla formulazione SC di natalizumab non venga associato alcun costo per l'attività di somministrazione, in quanto si assume che possa essere effettuata in ambito domiciliare dal caregiver/familiare del paziente (8). Sempre rispetto al caso base, il terzo e il quarto scenario sono stati invece condotti per stimare, rispettivamente, l'impatto del costo orario associato

all'occupazione della sala infusione e dei tempi medi e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali quali neurologo, infermiere e farmacista all'attività di somministrazione. In entrambi gli scenari si mantiene l'assunzione che tutte le quote di mercato acquisite dal biosimilare di natalizumab vengano sottratte a quelle attribuite all'originatore SC di natalizumab. Nel terzo scenario, rispetto al costo orario di € 4,03 considerato nel caso base, per l'occupazione dalla sala infusione è stato considerato il costo orario di € 57,38 stimato dallo studio condotto dal GM (17). Nel quarto e ultimo scenario si è ipotizzato che la stima dei tempi medi e della partecipazione ponderata delle diverse figure professionali (neurologo, infermiere e farmacista) all'attività di somministrazione rifletta i dati dello studio condotto dal GM (17).

Risultati

Risultati BIA

I risultati della BIA presentano le variazioni della spesa in funzione dei dati epidemiologici (numero potenziale di pazienti trattati con natalizumab), delle diverse quote di mercato (natalizumab originatore EV e SC e natalizumab biosimilare EV) e dei costi considerati (farmaci e somministrazione). La Tabella 6 mostra l'andamento della spesa di natalizumab senza (scenario A) e con (scenario B) la presenza del biosimilare nel quinquennio 2024-2028. Nei cinque anni di osservazione l'introduzione del biosimilare EV determinerebbe una riduzione complessiva della spesa di natalizumab a carico del

TABELLA 6 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget

	2024	2025	2026	2027	2028
Scenario A					
Originatore EV	€ 149.657.489	€ 148.959.666	€ 149.518.347	€ 150.369.081	€ 149.491.829
– farmaco	€ 141.943.352	€ 141.281.498	€ 141.804.392	€ 142.607.529	€ 141.786.230
– somministrazione	€ 7.714.138	€ 7.678.168	€ 7.713.955	€ 7.761.552	€ 7.705.599
Originatore SC	€ 18.055.044	€ 23.714.714	€ 29.940.759	€ 37.908.672	€ 46.145.790
– farmaco	€ 17.543.560	€ 22.999.314	€ 29.044.273	€ 36.773.010	€ 44.774.599
– somministrazione	€ 511.484	€ 715.401	€ 896.486	€ 1.135.661	€ 1.371.191
Biosimilare EV	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
– farmaco	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
– somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0
Totale	€ 167.712.534	€ 172.674.380	€ 179.459.106	€ 188.277.752	€ 195.637.619
– farmaco	€ 159.486.912	€ 164.280.812	€ 170.848.665	€ 179.380.539	€ 186.560.829
– somministrazione	€ 8.225.622	€ 8.393.569	€ 8.610.441	€ 8.897.213	€ 9.076.790
Scenario B					
Originatore EV	€ 133.489.818	€ 111.142.794	€ 96.984.195	€ 85.160.424	€ 69.859.889
– farmaco	€ 126.609.048	€ 105.413.907	€ 91.985.117	€ 80.770.806	€ 66.258.941
– somministrazione	€ 6.880.771	€ 5.728.887	€ 4.999.078	€ 4.389.618	€ 3.600.948
Originatore SC	€ 18.055.044	€ 23.714.714	€ 29.940.759	€ 37.908.672	€ 46.145.790
– farmaco	€ 17.543.560	€ 22.999.314	€ 29.044.273	€ 36.773.010	€ 44.774.599
– somministrazione	€ 511.484	€ 715.401	€ 896.486	€ 1.135.661	€ 1.371.191

(Cont.)



TABELLA 6 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget (Cont.)

	2024	2025	2026	2027	2028
Biosimilare EV	€ 13.100.810	€ 30.643.354	€ 42.570.297	€ 52.841.312	€ 64.526.482
– farmaco	€ 12.267.443	€ 28.694.072	€ 39.855.420	€ 49.469.378	€ 60.421.831
– somministrazione	€ 833.367	€ 1.949.281	€ 2.714.877	€ 3.371.934	€ 4.104.651
Totale	€ 164.645.673	€ 165.500.862	€ 169.495.251	€ 175.910.408	€ 180.532.161
– farmaco	€ 156.420.051	€ 157.107.293	€ 160.884.810	€ 167.013.194	€ 171.455.371
– somministrazione	€ 8.225.622	€ 8.393.569	€ 8.610.441	€ 8.897.213	€ 9.076.790
Totale scenario B vs A					
Totale	–€ 3.066.861	–€ 7.173.518	–€ 9.963.855	–€ 12.367.345	–€ 15.105.458
– farmaco	–€ 3.066.861	–€ 7.173.518	–€ 9.963.855	–€ 12.367.345	–€ 15.105.458
– somministrazione	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0	€ 0

TABELLA 7 - Analisi di scenario: risultati

	2024	2025	2026	2027	2028
Primo scenario					
Totale natalizumab	–€ 3.066.763	–€ 3.988.440	–€ 5.041.691	–€ 6.382.853	–€ 7.779.996
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 441.949	€ 611.423	€ 767.164	€ 971.749	€ 1.174.924
Secondo scenario					
Totale natalizumab	–€ 2.555.279	–€ 3.273.039	–€ 4.145.205	–€ 5.247.192	–€ 6.408.805
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 953.433	€ 1.326.823	€ 1.663.650	€ 2.107.410	€ 2.546.115
Terzo scenario					
Totale natalizumab	–€ 2.341.780	–€ 2.989.760	–€ 3.787.995	–€ 4.794.881	–€ 5.858.948
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 1.166.932	€ 1.610.102	€ 2.020.860	€ 2.559.721	€ 3.095.972
Quarto scenario					
Totale natalizumab	–€ 3.050.428	–€ 3.957.955	–€ 5.004.597	–€ 6.335.764	–€ 7.725.003
– farmaco	–€ 3.508.712	–€ 4.599.863	–€ 5.808.855	–€ 7.354.602	–€ 8.954.920
– somministrazione	€ 458.284	€ 641.908	€ 804.257	€ 1.018.838	€ 1.229.917

SSN di € 47.677.036, nello specifico di € 3.066.861 nell'anno 2024, di € 7.173.518 nell'anno 2025, di € 9.963.855 nell'anno 2026, di € 12.367.345 nell'anno 2027 e di € 15.105.458 nell'anno 2028. Dal momento che nel caso base si è assunto che il biosimilare potesse prendere quote di mercato rispetto al solo originatore EV, la BIA non descrive alcuna variazione di spesa in termini di costi di somministrazione.

Analisi di scenario

I risultati dell'analisi di scenario, finalizzati a stimare l'impatto di alcune ipotesi differenti rispetto a quelle adottate nel caso base, sono riportati nella Tabella 7. Considerando tutti gli scenari alternativi proposti, si osserva come, anche rispetto all'originatore SC, l'introduzione del biosimilare EV determinerebbe una riduzione della previsione di spesa associata all'utilizzo di natalizumab. Il minor costo del trattamento

farmacologico del biosimilare EV compenserebbe ampiamente il maggiore costo associato alla somministrazione EV rispetto a quella SC, anche nell'ipotesi che quest'ultima venga effettuata dal familiare/caregiver del paziente senza determinare alcun costo a carico del SSN.

Discussione

La presente analisi di *budget impact* è stata condotta con l'obiettivo di stimare l'impatto economico a carico del SSN conseguente alla commercializzazione sul mercato italiano del biosimilare EV di natalizumab nel trattamento di pazienti con diagnosi di SMRR a elevata attività. In particolare, nel caso base della BIA, seguendo anche il parere di due esperti nel trattamento della SM coinvolti nell'analisi, è stato ipotizzato che il biosimilare EV potesse prendere quote di mercato

rispetto al solo originatore EV, senza di fatto intaccare l'andamento di utilizzo dell'originatore SC. La stima epidemiologica del numero potenziale di pazienti in trattamento con natalizumab, i tassi annui di penetrazione (*uptake*) del biosimilare e il minor prezzo di acquisto del biosimilare determinerebbero nei cinque anni di osservazione (2024-2028) una riduzione complessiva della spesa di natalizumab a carico del SSN di € 47,7 milioni, passando da una riduzione di spesa dell'1,8% nel primo anno (–€ 3,1 milioni) a una del 7,7% nel quinto anno (–€ 15,1 milioni).

In assenza di equivalenti analisi condotte in ambito nazionale è unicamente possibile riscontrare indirettamente i risultati della presente analisi con l'andamento di espansione dei biosimilari in Italia. I risultati della presente analisi, infatti, sembrerebbero ricalcare i trend di stima del risparmio valutati periodicamente da AIFA nel report di monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari (15). Anche il rapporto OsMed 2022 conferma per i biosimilari un aumento nel consumo delle specialità medicinali disponibili da più tempo e un trend positivo per i farmaci di più recente commercializzazione (18). L'Italia è al primo posto nell'incidenza, rispettivamente, della spesa (76,4%) e del consumo (66,1%) di farmaci biosimilari rispetto alla media europea (60,2% per la spesa e 33,2% per i consumi) (18).

Dato che l'analisi è stata condotta con lo scopo principale di stimare la potenziale variazione della spesa farmaceutica di natalizumab determinata dalla rimborsabilità del biosimilare EV, la BIA è stata costruita semplificando alcune variabili di contesto che vengono brevemente richiamate.

Anche se stimato sugli attuali dati di mercato e successivamente validato dai due esperti coinvolti nell'analisi, l'andamento dei tassi di penetrazione del biosimilare e delle quote di mercato dell'originatore non ha contemplato il potenziale manifestarsi di politiche regionali, quali determinanti della spesa di natalizumab. Infatti, come già avvenuto in passato per altre molecole/aree terapeutiche, Regioni a forte spinta di utilizzo dei biosimilari ne massimizzerebbero l'impatto economico in breve tempo.

Il numero di pazienti in trattamento con natalizumab è stato stimato estrapolando prima sul lungo periodo i dati di consumo (mercato espresso in milligrammi) riferiti agli anni 2021 e 2022 e poi convertendo tali consumi in potenziali pazienti trattati assumendo per ciascuno di essi un consumo medio annuo di prodotto di 3.900 mg (300 mg per 13 somministrazioni). Probabilmente tale esercizio non ha consentito di stimare il numero "effettivo" di pazienti trattati con natalizumab, ma ha consentito la stima del numero "potenziale" di pazienti, elemento indispensabile per la valorizzazione economica dell'ingresso del biosimilare. Un'eventuale divergenza tra il numero effettivo di pazienti trattati con natalizumab e quello "potenziale" determinerebbe un aumento o una diminuzione della dimensione della riduzione della spesa qui stimata, ma certamente non la annullerebbe.

Sulla base dell'opinione fornita dai due clinici esperti nel trattamento della SM, nel caso base della BIA è stato assunto che il biosimilare potesse acquisire quote di mercato rispetto al solo originatore EV, lasciando inalterato l'andamento del mercato dell'originatore SC. Questa assunzione ha di fatto escluso un eventuale confronto tra il costo di trattamento

(farmaco più somministrazione) del paziente trattato con l'originatore SC rispetto a quello trattato con il biosimilare EV. L'analisi di scenario ha dimostrato come il minor costo di trattamento farmacologico associato al biosimilare EV compenserebbe ampiamente il maggiore costo associato alla somministrazione endovenosa, compresa l'ipotesi in cui la somministrazione dell'originatore SC venga effettuata dal familiare/caregiver al domicilio del paziente senza nessun costo addizionale a carico del SSN.

Nella BIA non è stato preso in considerazione l'eventuale effetto di sostituzione (*switch* da altre molecole differenti da natalizumab quali, per esempio, alemtuzumab od ocrelizumab) che la presenza del biosimilare, in virtù di una sensibile riduzione del costo medio di trattamento, potrebbe determinare all'interno del mercato dei pazienti con SMRR a elevata attività.

L'inclusione di tali variazioni, comunque condizionata dal fatto che si tratterebbe di utilizzare farmaci biologici con meccanismi d'azione differenti, potrebbe modificare ulteriormente l'impatto economico determinato dal biosimilare di natalizumab qui presentato.

Infine, la BIA non ha tenuto conto di ulteriori variabili che potrebbero incidere sul prezzo di acquisto dell'originatore e del biosimilare di natalizumab, quali sconti nascosti, gare regionali oppure l'effetto competitivo che il prezzo del biosimilare potrebbe esercitare sulle politiche di prezzo adottabili da parte dell'azienda titolare dell'immissione in commercio dell'originatore.

Conclusioni

Anche se con le assunzioni e i limiti strutturali indispensabili per la costruzione di un modello di simulazione, l'analisi di impatto sul budget ha evidenziato un risultato positivo caratterizzato da un risparmio della spesa farmaceutica di natalizumab a carico del SSN quale diretta conseguenza dell'utilizzo del biosimilare EV. Prendendo spunto da quanto emerso dal report di monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari di AIFA e dal rapporto OsMed 2022, è realistico prevedere che anche l'arrivo del biosimilare di natalizumab darà un proprio contributo alla sostenibilità della spesa farmaceutica pubblica.

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This research was made possible by an educational grant from Sandoz S.p.A.

Bibliografia

- Zanetta C, Rocca MA, Meani A, et al. Effectiveness and safety profile of cladribine in an Italian real-life cohort of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric longitudinal observational study. *J Neurol.* 2023;270(7):3553-3564. [CrossRef PubMed](#)
- Filippi M, Grimaldi L, Conte A, et al; EASIER Study Working Group. Intravenous or subcutaneous natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: investigation on efficiency and savings-the EASIER study. *J Neurol.* 2024;271(1):340-354. [CrossRef PubMed](#)



3. MS International Federation. Atlas of MS. [Online](#) (Accessed March 2024)
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-286. [CrossRef PubMed](#)
5. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. *Neurologia*. 2017;32(2):113-119. [CrossRef PubMed](#)
6. Arrambide G, Iacobaeus E, Amato MP, et al; 2018ECTRIMS Focused Workshop Group. Aggressive multiple sclerosis (2): treatment. *Mult Scler*. 2020;26(9):1352458520924595. [CrossRef PubMed](#)
7. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):271-278. [CrossRef PubMed](#)
8. European Commission. Tysabri . Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2024)
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINAZIONE 7 dicembre 2006 Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Tysabri» (natalizumab) – autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea. (Determinazione/C n. 115/2006). (GU Serie Generale n.292 del 16-12-2006). [Online](#) (Accessed March 2024)
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINA 10 luglio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Tysabri», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 477/2023). (23A04048) (GU Serie Generale n.167 del 19-07-2023). [Online](#) (Accessed March 2024)
11. European Commission. Tyruko. Riassunto delle caratteristiche di prodotto. [Online](#) (Accessed March 2024)
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). DETERMINA 15 gennaio 2024 Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Tyruko». (Determina n. 4/2024). (24A00262) (GU Serie Generale n.16 del 20-01-2024). [Online](#) (Accessed March 2024)
13. Ravasio R, Girolomoni G, Gorla R. Budget impact analysis of the etanercept biosimilar: the Italian scenario. *Glob Reg Health Technol Assess*, 2018;5(1). [CrossRef](#)
14. European Medicine Agency. Multidisciplinary: biosimilar. [Online](#) (Accessed March 2024)
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Monitoraggio consumi e spesa biosimilari [Online](#) (Accessed March 2024)
16. Ricerca di mercato. Sandoz, data on file
17. Alonso Torres AM, Arévalo Bernabé AG, Becerril Ríos N, et al. Cost-Analysis of Subcutaneous vs Intravenous Administration of Natalizumab Based on Patient Care Pathway in Multiple Sclerosis in Spain. *PharmacoEcon Open*. 2023;7(3):431-441. [CrossRef PubMed](#)
18. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023. [Online](#) (Accessed March 2024)

Training needs and educational sources of European musculoskeletal specialists: learning outcomes of the IBSA International Academy – MSK Modules

Stefano Guerrasio¹, Ivan Saenz², Michele Fasola³, Giuliana Villa³

¹Foundation IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza - Italy

²Department of Anatomy and Human Embryology, University of Barcelona, Barcelona - Spain

³IBSA Group, Corporate Medical Affairs, Lugano - Switzerland

ABSTRACT

Background: Building a meaningful training program for musculoskeletal (MSK) specialists is a major undertaking to improve the clinicians' skills and ultimately patients' outcome. The purpose of this study was to gather direct information from attendants of a training program called IBSA International Academy – MSK Modules on the perceived benefit of such initiative.

Methods: The IBSA International Academy has been developed during 2021 by IBSA's Global Medical Affairs department with the involvement and support of an international faculty composed by experts in the field that has become the scientific Board of the Academy. More than 100 specialists from several European countries attended one or more modules focused on ultrasound (US) and US-guided infiltration and were asked to answer (a) a short survey just after the modules were completed and (b) a more detailed survey several weeks after their return to daily practice.

Results: A total of 114 specialists from 12 European countries attended the academy. The post-module evaluation form was completed by 94 (82.4%) and the follow-up survey by 30 (26.3%) participants. Response rate was highest for specialists from Nordic countries (50.0%) and lowest from Balkan countries (11.1%). The overall feedback of the participants to the academy was overwhelmingly positive both immediately and medium–long term after return to daily practice. About 57% of responders indicated mastering US and 30% indicated a better understanding of the anatomy as a key learning outcome of the academy. The added value of networking between peers and of direct contact with the experts in the faculty was mentioned by 77% and 53% respectively.

Conclusions: Attending a well-designed on-site training academy provides lasting benefits to participants from a skill perspective, as well as for building a professional networking with peers.

Keywords: Continuing medical education, Musculoskeletal disorders, Post-doctoral training

Introduction

Building a meaningful clinical skills program for musculoskeletal (MSK) specialists is a major undertaking to improve the clinicians' skills and ultimately patients' outcome. Miller et al (1) pointed out that orthopedic surgery residency education, for many decades based on the historic mantra of "see one, do one, teach one," is now incorporating more formal skill programs into curricula.

In this evolving scenario, there is a growing interest in the use of technologies such as virtual reality (2,3) in training of specialists. These technologies have the potential to

complement and strengthen the curricula of MSK specialists, together with e-learning platforms that provide convenient access to instructional materials and interactive tutorials.

However, on-site training programs, including but not limited to cadaver labs, remain invaluable for the education of specialists as they offer the unique opportunity to have experts available on site to illustrate, demonstrate and help master key techniques such as ultrasound (US)-guided infiltration.

It is well known that these programs are costly and time consuming and therefore it is very important to evaluate their benefit for the participants.

Direct feedback and clinician input in assessing and shaping training programs can lead to more effective educational outcomes and improved patient care. Currently there is a scarcity of studies in the literature that have tried to directly capture clinician feedback through surveys in order to gain comprehensive insights into the perceived effectiveness of training programs (4).

The purpose of this study was to gather direct information from attendants of a training program called IBSA International Academy – MSK Modules on the perceived benefit of such initiative.

Received: May 28, 2024

Accepted: June 11, 2024

Published online: July 1, 2024

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Stefano Guerrasio

email: stefano.guerrasio@unimib.it



Materials and methods

Participants in this study were attendants of the IBSA International Academy – MSK Modules, a structured academy project developed during 2021, just after the pandemic emergency, by a faculty composed of IBSA's Medical Affairs department, the Academy's scientific board of experts in the field of MSK diseases. It involved more than 100 specialists (Orthopedists, Rheumatologists, Sports Physicians, Physical Medicine and Rehabilitation doctors, Pain Therapists) from several European countries and run from November 2021 until November 2023 with further sessions planned well into 2024.

The academy (5) aims to offer theoretical and practical knowledge that can be applied to day-to-day specialist practice (Fig. 1)



FIGURE 1 - Logo of the Academy.

The participants can tailor their own educational package, by selecting the modules most suited to their professional lives within the Academy offering. The modules cover (a) basic US study of the upper limb: shoulder, elbow, hand, and wrist; (b) basic US study of the lower limb: hip, knee, foot, and ankle; (c) intermediate US study of the upper limb; (d) intermediate US study of the lower limb; (e) basic US-guided infiltration of the MSK system; (f) a cadaver lab, dedicated to the US-guided infiltration of the shoulder, hip, and knee.

The whole training section is coordinated by a faculty with 15 members selected for their professional and communication skills in their various fields. Names of faculty members are included in the acknowledgments.

In the present study, we administered two surveys to participants: (a) a standard evaluation form just after completion of an academy module and (b) a more detailed survey a few weeks post-course.

To foster participation, up to three reminders were sent to individuals who had not completed the survey. Faculty and other staff collaborating with the Academy were not included.

Demographic data

Participants were asked to provide detailed information about their country of origin, medical specialization, hospital or institution of residence, and current role; information on age and gender was optional.

Training needs and outcomes of the academy

Participants were also asked to answer a series of open-ended questions, such as (a) relevant educational sources, (b) previous experience in similar educational projects, (c) main achievements of the academy for their clinical practice, (d) opportunity to apply concepts and techniques mastered

during the academy into daily practice. Additionally, they were asked to indicate any other elements of the academy (besides their scientific and educational content) that may be relevant for their career (e.g., networking opportunities), in order to capture added value of the face-to-face interaction compared to virtual training. Finally, they were asked to provide any other comments or observations (Supplementary Table 1, Survey's questions).

Data analysis

Answers to the open-ended questions of the survey were clustered into homogeneous categories, to allow a quantitative analysis of the responses. Standard statistical analyses were applied when needed.

Results

On site evaluation form

The post-module evaluation form was completed by 94/114 (82.4%) participants and the results on a scale from 1 = poor to 5 = excellent were extremely positive: participants indicated a high relevance of the scientific content (mean score 4.93 ± 0.26), quality of theoretical part (mean score 4.88 ± 0.32), quality of practical part (mean score 4.88 ± 0.32), and overall quality of the teaching (mean score 4.90 ± 0.29), with a slightly lower score (mean score 4.83 ± 0.40) for digital and printed materials.

Follow-up survey

Several weeks after attending the academy, a survey was sent by email to all participants to gather more information about their educational sources and the key outcomes of the academy that they were able to apply in the clinics. Out of 114 participants invited to participate, 30 (26.3%) completed the survey.

Age range was wide with a minimum average age by country of 31 years and a maximum of 58 years (Tab. 1).

TABLE 1 - Answer rate and average age by country of participants

Country	n	Answers	% Answer rate	Avg age
Norway	7	4	57.1	53
Denmark	1	1	100.0	46
Sweden	4	1	25.0	58
Nordic countries	12	6	50.0	53
France	2	1	50.0	35
Spain	6	2	33.3	54
Italy	14	2	14.3	50
Western Europe	22	5	22.7	49
Poland	19	3	15.8	42
Slovakia	16	4	25.0	32
Hungary	11	4	36.4	44
Czech Republic	16	6	37.5	31
Eastern Europe	62	17	27.4	37
Albania	11	2	18.2	56
Macedonia	7	0	0.0	n/a
Balkan countries	18	2	11.1	56

With the exception of one country (Macedonia) for which no participant completed the survey, rate of survey completion by country ranged from 14.3% to 100%. Interestingly, specialists from Nordic countries replied more frequently (50.0% of participants) than specialists from Eastern Europe (27.4%), Western Europe (22.7%), and Balkan countries (17.6%).

Educational resources

Among the three most important educational sources that the participants indicated to rely on, traditional sources such as books ($n = 18$, 60%) and database and journals ($n = 16$, 53%) were among the top choices together with daily practical experience ($n = 17$, 57%). General web surfing ($n = 13$, 43%) and online courses were less cited, whereas scientific societies ($n = 5$, 17%) and congresses ($n = 3$, 10%) were rarely indicated as relevant educational sources.

Once asked whether during their career they attended an in-person training program similar to this academy, approximately half of the 30 respondents ($n = 14$, 47%) reported attending such programs, while the other 16 (53%) did not. All the respondents in the former group indicated that the courses they attended were less comprehensive and/or less practical than the current one. There were no significant differences in attendance based on age and demographics.

Learning outcomes of the academy

Key learnings

The learning experience was focused in several areas, mostly on the diagnostic approach. The majority of the responders (57%) indicated mastering US as a crucial learning outcome of the academy. As stated by one of the participants, “we learned about the various imaging modes such as 2D, Doppler, and 3D/4D, understanding how each mode functions to provide different perspectives of the scanned anatomy. This knowledge empowered us to optimize imaging parameters for specific diagnostic purposes and improve the quality of ultrasound examinations.” Interestingly, 30% of the responders indicated a better understanding of the anatomy as a key outcome of the academy, while 17% indicated injections/infiltration and 13% pointed to the selection of different treatment options.

Consistent with the initial sentiment collected by the on-site evaluation form, the overall feedback of the participants to the academy was overwhelmingly positive, as illustrated by the comments listed in Supplementary Table 2.

Of note, in no case a potential influence by the sponsor of the academy was mentioned, strengthening the purely educational aim of the academy.

Additional benefits

The answers to the question about the additional benefits of the academy, besides its scientific content, followed two major themes, both related to sharing of knowledge and development of a professional network.

Out of 30 answers, 16 (53%) indicated the added value of direct contact with the experts in the faculty, while 23 (77%)

focused on the added value of networking between peers and the chance of comparing different approaches and procedures in daily clinical and academic activities.

As stated by one of the participants, “The academy fostered collaboration and knowledge exchange among participants from diverse backgrounds, including radiology, physiotherapy, orthopedics. This interdisciplinary approach enriched the learning experience, allowing participants to gain insights from different specialties and perspectives, ultimately enhancing their proficiency in ultrasound applications across various medical disciplines.”

Unmet training needs

Most of the respondents indicated that the Academy had met the stated training objectives. However, three topics were listed by a minority of participants as training needs not thoroughly fulfilled by the Academy: (a) US-guided infiltration ($n = 5$); (b) US-guided peripheral nerve blocks ($n = 3$), and (c) Integration of the US data with magnetic resonance imaging and computed tomography scans ($n = 2$).

Discussion

Building from the demographic and education background of attendees, their main educational sources, and their previous attendance to similar programs, the data obtained in this study allowed to better understand the main impact of the current training program of MSK specialists into their clinical practice (7).

Geographical differences in the response rate

Specialists who attended the IBSA International Academy – MSK Modules operate in several different hospitals and institutions scattered throughout Europe, spanning Western (19%), Nordic (10%), Balkan (19%), and Eastern European (53%) countries.

The analysis of the response rate to our survey by geographical cluster indicates that specialists from Nordic countries had a response rate significantly higher than the other countries. This is consistent with other studies performed among health care professionals. For example, in the study by Meyer et al (6), the highest response rates among European health care professionals were found in Finland (85.2% \pm 7.9%) and Norway (71.5% \pm 11.6%), indicating a propensity of Nordic specialists to participate in surveys. Response rate in our study was lowest in Macedonia (0%), Italy (14.3%), and Albania (18.6%). One potential explanation is the lower confidence with English language in these countries, and this suggests the need for administering questionnaires in local language to foster participation.

Educational sources

Results of the survey suggest that specialists use a variety of sources for educational and training purposes. Interestingly, traditional sources such as books, journals, and databases are still top of the list and are being used as educational sources by the majority of the participants while scientific societies and websites are used only by a minority of specialists (17%).

Training needs and outcome of the academy

The response of the participants to the academy was overwhelmingly positive, as illustrated by the onsite evaluation forms and strengthened by some of the comments listed in Supplementary Table 2: here are some examples emphasizing the impact on the daily practice: “I learned many new things that I am already putting into practice in my office”; “I have learnt the US-guided infiltration for the hip at your module, that I am using very often”; “These modules have provided me with the opportunity to learn a great deal, and I implement it for the benefit of the patients who come to my pain therapy outpatient clinic”; “I’ve learned a lot and enjoyed the insightful discussions.”

Several articles have highlighted the importance of a proper mentorship (7) and a proper clinical skill program (1) in orthopedic trainees, pointing as an example to the importance of cadaver labs as one of the key pillars of training. The current Academy used a principle of the flipped classroom (1) whereby in-person workshops are reinforced by pre-session educational materials, an approach that is gaining traction in medical education. Of note, the evaluation forms indicated that the digital and printed materials were a useful complementary didactical tool. However, it has to be underlined that the comments gathered from the surveys focused almost exclusively on the in-person workshops, suggesting that the face-to-face experience by far exceeds the learning experience of the online modules or the printed material provided for the course.

Future directions

Some of the responses indicated that the group of participants was somewhat heterogeneous in terms of clinical experience, and increasing the homogeneity of the group should be an objective of future training program to maximize the benefits.

The Academy will continue throughout 2024, and possibly beyond, with an infiltration live experience and other programs.

Overall, the positive outcome of the academy highlighted by the analysis of the surveys indicates that these initiatives will continue to have a crucial role in improving specialists’ skills and, ultimately, patient outcomes.

Acknowledgments

We thank the following members of the Academy for their contribution to its success: Alberto Aliprandi, Istituti Clinici Zucchi, Monza, Italy; Juan Manuel Boffa, Mutua Catalana de Futbolistas, Barcelona, Spain; David Andrew Bong, Poal

Institute of Rheumatology, Barcelona, Spain; Leonardo Callegari, Ospedale di Circolo, Varese, Italy; Andreas P Diamantopoulos, Rheumatology, Akershus University, Oslo, Norway; Hilde Berner Hammer, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; Lars Juul, Gentofte Hospital, Copenhagen, Denmark; Ezio Lanza, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy; Ernesto La Paglia, Humanitas Cellini, Turin, Italy; Carmelo Messina, IRCCS Orthopaedic Institute Galeazzi, Milan, Italy; Ingrid Möller, Poal Institute of Rheumatology, Barcelona, Spain; Jordi Palau, Centre de la Mà de Barcelona (Hand Center), Barcelona, Spain; Lene Terslev, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

We also thank Leonardo Parolo, HPS, Milano, Italy, for his invaluable help with the development of the survey and analysis of the data.

Disclosures

Conflict of interest: SG and IS are faculty members of the IBSA International Academy; MF and GV are full-time employees of IBSA Group.

Financial support: The article processing fees were provided by IBSA.

References

1. Miller KJ, Kelly DM, Sheffer BW. Building a clinical skills program for orthopaedic trainees. *J Pediatr Orthop Soc North Am.* 2022;4-S1:517. [CrossRef](#)
2. Logishetty K, Rudran B, Cobb JP. Virtual reality training improves trainee performance in total hip arthroplasty: a randomized controlled trial. *Bone Joint J.* 2019;101-B(12):1585-1592. [CrossRef PubMed](#)
3. Cannon WD, Nicandri GT, Reinig K, Mevis H, Wittstein J. Evaluation of skill level between trainees and community orthopaedic surgeons using a virtual reality arthroscopic knee simulator. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;2:96(7):e57. [CrossRef PubMed](#)
4. Oladeji LO, Ponce BA, Worley JR, Keeney JA. Mentorship in orthopedics: a national survey of orthopedic surgery residents. *J Surg Educ.* 2018;75(6):1606-1614. [CrossRef PubMed](#)
5. Ibsa International Academy MSK Modules. [Online](#). Accessed May 2024.
6. Meyer VM, Benjamins S, Moumni ME, Lange JFM, Pol RA. Global overview of response rates in patient and health care professional surveys in surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2022;1:275(1):e75-e81. [CrossRef PubMed](#)
7. Mulcahey MK, Waterman BR, Hart R, Daniels AH. The role of mentoring in the development of successful orthopaedic surgeons. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(13):463-471. [CrossRef PubMed](#)

Un modello di Activity- Based Costing applicato al processo di gestione dei pazienti con emicrania presso l'IRCCS Fondazione Mondino

Luca Degli Esposti¹, Alessandro Tabarroni¹, Valentina Perrone¹, Luisa Gervasio², Alberto Pinelli³, Grazia Sances⁴

¹CliCon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

²U.O. Farmacia Ospedaliera Responsabile Farmacovigilanza, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia - Italy

³U.O. Amministrazione, Finanza e Controllo, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia - Italy

⁴Headache Science & Neurorehabilitation Center, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia - Italy

An Activity-Based Costing model applied to the management process of patients with migraine at IRCCS Mondino Foundation

Background and aim: The ageing of the general population, with the increase in chronic diseases, poses the need for using technological innovation to face the growing healthcare needs. The present analysis applied the Activity-Based Costing tool in migraine patients followed at the IRCCS Mondino of Pavia to formalize and quantify the costs of the whole patient's management process and to estimate the overall economic burden of migraine from the perspective of the National Health Service (NHS).

Methods: A two-stage analysis was conducted. The first stage aimed at drawing patient's pathway, defining all the possible activities and actors involved in the healthcare delivery and treatment for migraine at the IRCCS during year 2022. The second phase was the development of a model to estimate the costs of the entire process by pricing the individual activities.

Results: The described model yielded an estimated total annual cost for the overall management of migraine of € 1,222,392, corresponding to a direct cost for a therapy of approximately 6 months per single patient of € 814. The most impactful items on the estimated annual expenditures were hospitalizations, followed by diagnostic examinations after follow-up visits and drugs dispensed by Hospital Pharmacy for home-administration (monoclonal antibodies).

Conclusions: This analysis allowed detailing the single activities and resources used in migraine patient's pathway and then estimating the direct costs sustained by the NHS. The model could be translated to other diseases for optimizing the diagnostic/therapeutic and economic management of assisted patients and improving healthcare resource allocation.

Keywords: Activity-based costing, Healthcare costs, Migraine, Migraine therapy

Introduzione

Il continuo e progressivo invecchiamento della popolazione e il conseguente aumento delle patologie croniche pongono l'esigenza di un'evoluzione organizzativa del sistema sanitario, chiamato a gestire un aumento dei bisogni assistenziali in mancanza di un incremento proporzionale delle risorse disponibili. L'assistenza sanitaria basata sul valore (Value Based Health Care, VBHC) è stata proposta come strategia per

fare fronte al cambiamento dovuto alle crescenti disponibilità delle tecnologie sanitarie e al mutare delle caratteristiche degli assistiti, nel rispetto dell'obiettivo di valore per i pazienti (1,2). Il valore è identificato in base all'equazione determinata dai risultati ottenuti per unità di costo spesa lungo l'intera catena di erogazione dell'assistenza (3). I dipartimenti e le organizzazioni non vengono dunque considerati a comparti, ma piuttosto come componenti di un continuum nell'erogazione dei processi di cura per una determinata condizione medica (4).

La riorganizzazione richiesta implica anche il ricorso a tecniche e strumenti del mondo manageriale, tra cui il modello economico dell'*Activity-Based Costing* (ABC), in grado di generare informazioni circa il consumo delle risorse impiegate e/o da impiegare (5-7). Rispetto ai sistemi tradizionali, la metodologia dell'ABC sposta la visuale dal concetto del centro di costo a quello di processo, che comprende al suo interno sia le attività produttive sia le molteplici azioni necessarie per

Received: April 16, 2024

Accepted: June 10, 2024

Published online: July 18, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Luca Degli Esposti

email: luca.degliestposti@clicon.it



supportare tali processi (5-7). Dal momento che l'attenzione è rivolta alle attività e ai costi imputabili ad esse, l'obiettivo dell'ABC è la valorizzazione economica del singolo processo, realizzata dapprima mediante la parcellizzazione in attività semplici che concorrono a formare il percorso utilizzato per l'erogazione di un determinato servizio (output) e successivamente mediante la riaggregazione dei costi rilevati nelle singole attività (5-7). Rispetto ai sistemi di costificazione tradizionale che consentono di valutare solo le risorse da allocare nei diversi centri di costo, la costificazione delle attività secondo la metodologia dell'ABC rende possibile valorizzare le modalità di impiego di tutte le risorse consumate durante un determinato processo (5-7).

La necessità di razionalizzare le attività si riflette anche nelle singole realtà che operano nel comparto sanitario a cui viene richiesto il medesimo percorso evolutivo. Un corretto riassetto dei modelli assistenziali può essere attuato a partire dall'analisi del percorso del paziente "scomponendo" il processo in tutte le sue fasi (attività) e analizzandone poi i costi mediante la metodologia dell'ABC; in tal modo si rende possibile effettuare un'analisi di ottimizzazione e standardizzazione dei processi volta all'efficiamento delle attività esaminate senza inficiare la qualità del servizio erogato (5-7).

Il presente modello ha pertanto analizzato il percorso seguito dai pazienti affetti da emicrania assistiti presso l'IRCCS Mondino di Pavia con il duplice obiettivo di formalizzare l'intero processo di gestione del paziente a partire dalla presa in carico, per indagare la presenza di eventuali spunti di ottimizzazione, e successivamente di costificare il processo valutando le singole attività che lo compongono per ottenere una visione completa e puntuale del reale costo sostenuto per la gestione dell'emicrania dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Processo di gestione del paziente emicranico

L'analisi ha utilizzato come fonti dei dati stime derivate dall'esperienza attuale dei clinici e dei database dell'Istituto Mondino. In una prima fase, si è reso necessario mappare il percorso del paziente delineando tutte le possibili attività coinvolte ad ogni snodo decisionale. Il diagramma di flusso nella Figura 1 illustra il processo di erogazione di assistenza e trattamento del paziente con emicrania presso l'IRCCS Mondino (anno 2022).

Il flusso principale si sviluppa da sinistra verso destra in ordine temporale, mentre le righe rappresentano tutti gli attori coinvolti nel processo, vale a dire il paziente (da cui

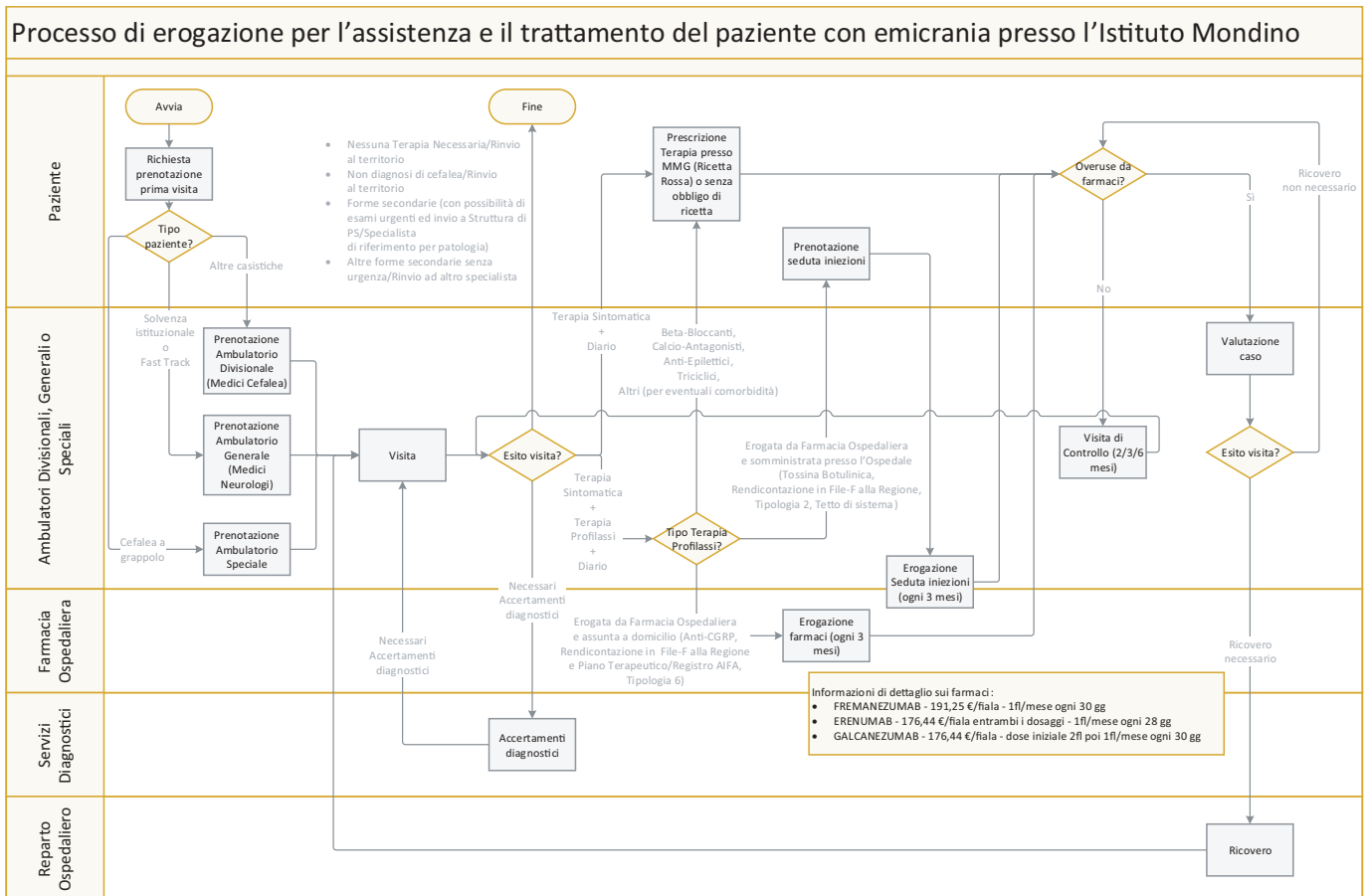


FIGURA 1 - Diagramma di flusso relativo al processo di erogazione per l'assistenza e il trattamento del paziente con emicrania presso l'Istituto Mondino.

prende avvio il percorso) e le strutture eroganti coinvolte nel percorso quali ambulatori (divisionali, generali o speciali), Farmacia Ospedaliera, servizi diagnostici, ambulatorio di urgenza differibile e reparto ospedaliero.

Il percorso inizia dalla richiesta della prima visita da parte del paziente, le cui caratteristiche condizionano la scelta dell'attività iniziale da erogare in ambito ambulatoriale. Gli esiti della visita aprono scenari differenti: se la diagnosi di cefalea non è confermata oppure se non si rende necessaria la prescrizione di terapie, il paziente viene rinvio al territorio e termina il suo percorso all'IRCCS Mondino. Analogamente, la gestione del paziente da parte dell'Istituto cessa nel caso in cui vi siano forme secondarie di cefalea, per cui il paziente viene inviato o a un ambulatorio di urgenza differibile (in caso di urgenza) o a uno specialista di riferimento per la patologia. Il percorso continua nei pazienti per i quali siano richiesti accertamenti diagnostici o siano prescritte terapie farmacologiche. In quest'ultimo caso possono essere coinvolte diverse attività: se vi è solo la necessità di un trattamento sintomatico, lo specialista prescriverà il farmaco, rimandando al medico di medicina generale (MMG) la presa in cura; nel caso di profilassi, i farmaci (più comunemente utilizzati: beta-bloccanti, calcio-antagonisti, anti-epilettici, triciclici) saranno prescritti dallo specialista, in base alla storia clinica e a eventuali comorbidità, con successivo rimando al MMG; il paziente potrà afferire nuovamente all'Istituto, quando necessario, su richiesta del MMG (terapia con efficacia scarsa/nulla, quadro clinico variato, altre esigenze). I trattamenti con tossina botulinica o anticorpi monoclonali diretti sul CGRP (antagonisti del peptide correlato al gene della calcitonina CGRP o del suo recettore, erenumab, fremanezumab, galcanezumab) sono erogati direttamente dall'Istituto; in particolare, mentre la tossina botulinica necessita di somministrazione intra-ospedaliera, gli anticorpi monoclonali sono dispensati dall'Istituto ma la somministrazione può essere domiciliare dopo spiegazione del medico. Nel diagramma, quindi, sono state riportate le attività relative sia all'erogazione delle iniezioni di tossina botulinica (strutture coinvolte: ambulatorio e Farmacia Ospedaliera) a cadenza trimestrale sia l'erogazione della terapia anti-CGRP anch'essa trimestrale (strutture coinvolte: ambulatorio, Farmacia Ospedaliera). Una situazione clinica rilevante da valutare negli ambulatori è la presenza di *overuse* di farmaci sintomatici: in caso negativo, il paziente continuerà con visite di controllo (follow-up) a determinati intervalli di tempo; in caso positivo, il paziente può avere necessità di un ricovero ospedaliero (struttura coinvolta: reparto ospedaliero) per un percorso di cura specifico.

Per i pazienti già noti e in terapia, il percorso prosegue ripartendo dall'esito di ogni visita di controllo o post-ricovero, con tutti gli snodi precedentemente descritti.

La mappatura dell'intero processo ha consentito di dettagliare e valutare la sequenzialità delle attività assistenziali richieste, facendo emergere anche i vari dipartimenti/strutture dell'Istituto coinvolti in ogni fase.

Costificazione delle attività

Una volta identificate le attività che concorrono al processo di gestione del paziente emicranico, la seconda fase

dell'analisi si è focalizzata sulla creazione di un modello in grado di stimare i costi dell'intero processo attraverso la costificazione delle singole attività. Tale modello è parametrico, quindi è possibile modificare facilmente i valori di input al variare del contesto o nel caso in cui si vogliono valutare gli output/impatti di ipotetici scenari diversi dall'attuale.

Gli input considerati nella costruzione del modello sono stati basati sui dati forniti dall'Istituto Mondino. Nell'analisi dei costi, i riferimenti sono stati il prezzo di acquisto ospedaliero del database FED (farmaci erogati direttamente) della regione Lombardia per i farmaci, le tariffe dei DRG assegnate regionalmente per i ricoveri ospedalieri e il nomenclatore tariffario regionale per le prestazioni ambulatoriali e gli esami diagnostici.

Come primo step, è stata stimata una media annuale di circa 1.588 pazienti che richiedono la prima visita e circa 750 pazienti sono attualmente in carico all'Istituto, con una durata media della terapia di circa 6 mesi. Ripercorrendo il diagramma di flusso, è stata considerata un'incidenza del 6% di pazienti con una prima visita affetti da cefalea a grappolo (visita presso Ambulatorio Speciale), del 21% di pazienti in regime di solvenza istituzionale o fast-track (visita presso Ambulatorio Generale) e del 73% di pazienti che rientrano in "altre casistiche" (visita presso Ambulatorio Divisionale). Per fornire una stima realistica dei costi, sono state anche valutate le cadenze temporali delle visite di controllo. Ogni tipologia di visita ambulatoriale è stata poi valorizzata considerando sia la modalità (prima visita o controllo) sia la categoria di ambulatorio. La probabilità di richiesta di ulteriori accertamenti diagnostici è stata ipotizzata intorno al 19% per la prima visita e al 10% per le visite di controllo o post-ricovero, mentre è stato stimato che a circa l'1,5% dei pazienti in prima visita e alla stessa percentuale dei pazienti durante le visite di follow-up venga prescritta una terapia di profilassi con somministrazione presso l'Istituto. Si è proceduto dunque a costificare le attività inerenti all'erogazione dei farmaci dalla Farmacia Ospedaliera. Riguardo ai farmaci erogati e assunti in Istituto come la tossina botulinica, è stata valorizzata la spesa della somministrazione trimestrale, della seduta per iniezione e dello smaltimento. Per i farmaci erogati con assunzione a domicilio, vale a dire gli anticorpi monoclonali anti-CGRP, il modello ha valutato l'incidenza di utilizzo per ognuno dei 3 farmaci approvati al tempo dell'analisi, la posologia (numero di fiale iniziali e frequenza di assunzione), il costo per fiala e il costo medio per erogazione (frequenza di 3 mesi). Infine, sono stati stimati sia il costo relativo alla visita per l'*overuse* da farmaci sia il costo del ricovero (identificato prevalentemente dal diagnosis related group-DRG 522: abuso o dipendenza da alcool/farmaci con terapia riabilitativa senza complicanze o comorbidità).

Gli input descritti hanno dunque restituito una stima del costo totale annuo per la gestione complessiva dell'emigrania pari a € 1.222.392, corrispondente a un costo totale annuo, relativo a una durata di terapia di circa 6 mesi per singolo paziente, pari a € 814,93. Il dettaglio dei costi relativi alle singole attività è riportato nella Tabella 1. Come mostrato nella Figura 2, le voci che incidono maggiormente sulla spesa annua stimata riguardano i ricoveri, seguiti dagli accertamenti diagnostici conseguenti alla visita di controllo e dai costi relativi ai farmaci erogati dalla Farmacia Ospedaliera per somministrazione domiciliare (anticorpi monoclonali).

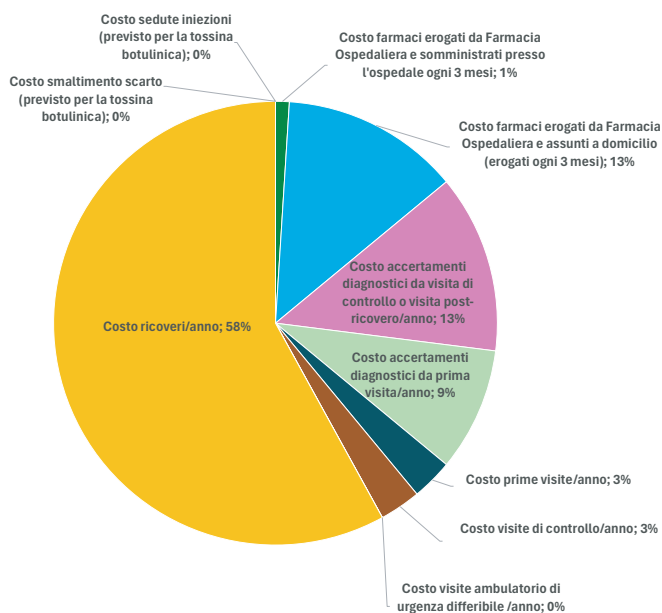


FIGURA 2 - Peso percentuale delle singole voci di spesa sul costo annuale.

Il modello può essere successivamente applicato per la valutazione del costo prendendo in considerazione categorie specifiche, come pazienti in trattamento con un determinato farmaco, o con specifiche caratteristiche cliniche.

Conclusioni e prospettive

La sfida della sostenibilità del SSN esorta gli enti sanitari a ricercare soluzioni organizzative e gestionali per migliorare l'efficienza e la qualità delle prestazioni, anche attraverso l'adozione e l'implementazione di modelli organizzativi e di nuovi approcci di gestione che prevedano la centralità del paziente.

Nel momento in cui un paziente comincia il suo percorso all'interno di un centro incontra in una serie di attività sequenziali, che vanno a delineare il processo. Come evidenziato nell'analisi, l'identificazione e la mappatura di tutte le attività effettuate dal paziente tra l'ingresso nel centro e il termine del suo percorso consentono di visualizzare il flusso in cui si collocano le singole attività, permettendo di individuare potenziali margini di miglioramento, facilitando la riorganizzazione dei processi e implementandone monitoraggio e standardizzazione. Nel caso presentato, è stato formalizzato l'intero processo che il paziente con emicrania affronta all'interno dell'Istituto, valutando e approfondendo le diversi variabili collegate alle caratteristiche cliniche del paziente e alla gestione terapeutica della patologia. In particolare, lo snodo decisionale riguardante la terapia prescritta apre molti percorsi differenti, che vedono il coinvolgimento di diverse strutture, sottolineando la trasversalità del processo, in contrapposizione con una visione settorializzata in dipartimenti e dunque parziale del reale percorso del paziente (7).

Sono stati analizzati e dettagliati la tipologia e il numero delle risorse utilizzate per ogni singola attività e successivamente valorizzati: la costificazione consente non solo di

esaminare le attività che generano valore per il paziente e per gli attori coinvolti nell'intero processo ma anche di avere una visione complessiva della spesa generale inerente la gestione dell'emicrania nell'Istituto. Inoltre, l'analisi permette di poter effettuare valutazioni riguardanti il carico economico sostenuto dal SSN per determinati gruppi di pazienti con caratteristiche simili che affrontano lo stesso percorso. Tale applicazione consentirebbe anche di analizzare la presenza di eventuali correlazioni tra gli esiti della visita e la tipologia di ambulatorio o di terapia prescritta.

Infine, i modelli proposti potrebbero essere traslati a patologie differenti, fornendo così un potenziale supporto agli enti sanitari nell'ottimizzazione della gestione diagnostica/terapeutica ed economica degli assistiti.

TABELLA 1 - Stima del costo annuo per la gestione dei pazienti con emicrania presso l'IRCCS Fondazione Mondino (anno 2022)

	Costo annuo totale (€)	Costo annuo per paziente (€)
Costo prime visite/anno	35.730	23,82
Costo visite di controllo/anno	31.683	21,12
Costo visite ambulatorio di urgenza differibile/anno	4.967	3,31
Costo ricoveri/anno	715.742	477,16
Costo accertamenti diagnostici da prima visita/anno	105.602	70,40
Costo accertamenti diagnostici da visita controllo o visita post-ricovero/anno	154.219	102,81
Costo farmaci erogati da Farmacia Ospedaliera e somministrati presso l'Ospedale ogni 3 mesi	9.650	6,43
Costo farmaci erogati da Farmacia Ospedaliera e assunti a domicilio (erogati ogni 2 mesi)	161.779	107,85
Costo sedute iniezioni (previsto per la tossina botulinica)	2.565	1,71
Costo smaltimento scarto (previsto per la tossina botulinica)	455	0,30
Totale	1.222.392	814,93

Disclosures

Conflict of interest: The Authors declare no conflict of interest.

Financial support: This project was partly funded by an impartial grant of Eli Lilly, Italy.

Authors contribution: All Authors contributed equally to this manuscript.

Data availability: All data used for the current study are available upon reasonable request next to CliCon s.r.l. which is the body entitled of data treatment and analysis by IRCCS Mondino Foundation.

Bibliografia

1. Cacciatore P, Sisti LG, Frisicale EM, Barbara A, Favaretti C, Silenzi A. Value based Healthcare: operative solutions for the revitalization and growth of the Italian National Health Service. *Giornale Italiano Di Health Technology Assessment & Delivery*. 2018;11:3. [Online](#)
2. Fernández-Salido M, Alhambra-Borrás T, Casanova G, Garcés-Ferrer J. Value-Based Healthcare Delivery: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(2):134. [CrossRef PubMed](#)
3. Sebastiano A, Porazzi E. Benchmarking e activity based costing in ambito socio-sanitario: evidenze empiriche dal mondo delle RSA. Maggioli Editore; 2010.
4. Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy*. 2017;121(7):755-763. [CrossRef PubMed](#)
5. Jalalabadi F, Milewicz AL, Shah SR, Hollier LH Jr, Reece EM. Activity-Based Costing. *Semin Plast Surg*. 2018;32(4):182-186. [CrossRef PubMed](#)
6. Rosa A, Albergo F. Efficientamento dei processi e analisi Activity Based Costing per ridisegnare il tariffario Drg. *Sanità*24.2021. [Online](#). (Accessed April 2024)
7. Burroni L, Bianciardi C, Guercini J, Bracci L. *Lean Thinking in Sanità: Da scelta strategica a modello operativo*. Società Editrice Esculapio; 2014.

La farmacovigilanza nella ricerca clinica no profit: requisiti e sfide

Celeste Cagnazzo^{1,3}, Veronica Franchina^{2,3}

¹Dipartimento Patologia e Cura del Bambino, Regina Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino - Italy

²A. O. Papardo, Messina - Italy

³GIDMcr, Gruppo Italiano Data Manager-Coordinatori di Ricerca Clinica, Meldola - Italy

Pharmacovigilance in no profit clinical research. Requirements and challenges

The goals of Pharmacovigilance (PV) include early detection of new adverse reactions, broadening information on known reactions, identifying risk factors, comparing drug safety profiles, and effectively communicating safety information to healthcare professionals. In non-profit clinical research, PV activities often face challenges due to limited resources and training. An exploratory survey by the Italian Data Manager Group in 2022 highlighted critical issues in non-profit clinical trials, such as the lack of multidisciplinary support and insufficient training in PV. To strengthen PV in non-profit studies, continuous professional development and adequate resources are essential. Ensuring the presence of dedicated, well-trained professionals and promoting the use of updated tools and processes can significantly improve the management of PV activities, ultimately safeguarding patient health and maintaining high-quality research standards.

Keywords: Patient Safety Management, Pharmacovigilance process, Pharmacovigilance training, PV in no profit clinical research, Research Team

Introduzione

La farmacovigilanza (FV) è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come la scienza e le attività finalizzate all'identificazione, alla valutazione, alla comprensione e alla prevenzione degli effetti avversi o di qualsiasi altro problema correlato all'uso dei medicinali (1). Non esistono, infatti, farmaci esenti da rischi ed è, quindi, necessario sorvegliare costantemente il profilo di tollerabilità dei prodotti immessi sul mercato.

Secondo la definizione adottata più di recente dalla normativa europea, una reazione avversa da farmaco è una reazione nociva e non voluta conseguente all'uso di un farmaco, incluse le reazioni avverse dovute a sovra-dosaggio, a uso improprio, ad abuso, a errori medici, all'uso al di fuori delle condizioni autorizzate dagli enti predisposti per patologia, popolazione o posologia (uso off-label) e all'esposizione per motivi professionali (2,3).

Gli obiettivi della farmacovigilanza sono molteplici, tra cui:

- individuare il più velocemente possibile nuove reazioni avverse causate da farmaci e vaccini;
- ampliare le informazioni su reazioni avverse sospette o già note;
- identificare i fattori di rischio che predispongono alla comparsa di sospette reazioni avverse in relazione a età, sesso, dosaggio, patologie concomitanti e interazioni farmacologiche;
- confrontare i profili di sicurezza di farmaci appartenenti alla stessa categoria terapeutica e valutare i vantaggi di un farmaco rispetto ad altri trattamenti disponibili per la stessa patologia;
- comunicare con attenzione tali informazioni di sicurezza a tutti gli operatori sanitari per migliorare la pratica clinica.

Più in generale, la farmacovigilanza (FV) rappresenta un utile strumento al fine di assicurare e tutelare la salute del paziente già dalla fase di pre-marketing.

I dati sulla sicurezza dei farmaci possono essere ricavati da differenti fonti: studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche e segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse. Nessuna di queste fonti è di per sé sufficiente e solo combinata alle altre garantisce un uso più sicuro del farmaco.

Received: April 14, 2024

Accepted: June 18, 2024

Published online: August 1, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Veronica Franchina

email: verifra82@yahoo.it



Sicuramente un ruolo fondamentale è rivestito dai dati raccolti in corso di studio: le sperimentazioni cliniche, profit e no profit, hanno infatti l'obiettivo di fornire le migliori informazioni possibili sulla sicurezza e sull'efficacia dei farmaci sperimentali in tutte le fasi di studio, garantendone un utilizzo appropriato e sicuro (4).

Per quanto riguarda la ricerca no profit, spesso nella progettazione e nella realizzazione di questi studi l'attività di farmacovigilanza viene trascurata a causa, spesso, delle carenze di risorse umane e strutturali o di formazione sul tema, aspetti che rappresentano a oggi un importante ostacolo per lo sviluppo delle sperimentazioni cliniche senza scopo di lucro, che, secondo l'ultimo rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in Italia sono state nel 2022 pari al 15% (5). Con l'applicazione poi da gennaio 2022 del Regolamento Europeo n. 536 del 2014, che ha cambiato in maniera radicale le modalità di presentazione della documentazione e le tempistiche di valutazione, è stato inevitabile che la ricerca indipendente abbia subito ulteriori rallentamenti (6).

In linea generale la normativa vigente prevede che le responsabilità dei promotori di sperimentazioni no profit, anche in materia di farmacovigilanza, siano le medesime dei promotori industriali, allo scopo di garantire una maggiore qualità dello studio (6).

Ruolo del team di ricerca

Quando si parla di promotore no profit si fa riferimento a quella "Struttura, Ente, Istituzione pubblica, Fondazione, Associazione/società scientifica o di ricerca, Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona" che svolgono la propria attività istituzionale non a fini di lucro (7).

Le attività di farmacovigilanza nelle sperimentazioni cliniche no profit riguardano principalmente l'identificazione e la raccolta di eventi di sicurezza, la compilazione e la segnalazione di "Eventi Avversi Seri" (SAE), la valutazione dei SAE ai fini della definizione di "Sospette reazioni avverse gravi inaspettate" (SUSAR), la notifica dei decessi al Promotore e al Comitato Etico, la realizzazione di "Procedure Operative Standard" (SOP), la redazione e l'invio di "Rapporti di aggiornamento sulla sicurezza" (DSUR) e l'Inserimento SUSAR in EudraVigilance/Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Per quanto riguarda la comunicazione dei dati di sicurezza negli anni la normativa di riferimento ne ha sottolineato l'importanza e l'obbligatorietà da parte del promotore no profit e delle aziende farmaceutiche coinvolte, per gli adempimenti in materia di farmacovigilanza e di sicurezza delle sperimentazioni cliniche (8).

In questo contesto diventa, pertanto, necessaria la presenza di figure professionali dedicate e costantemente formate che possano contribuire e collaborare nella segnalazione delle tossicità dei farmaci oggetto di sperimentazione, concorrendo nel contempo alla migliore informazione al paziente anche attraverso la promozione e l'introduzione di strumenti informatizzati.

Nel 2022, il Gruppo Italiano Data Manager-Coordinatori di Ricerca Clinica (GIDMcr) ha effettuato un'indagine esplorativa rivolta ai centri promotori di ricerca clinica no profit allo scopo di analizzare lo stato attuale del coinvolgimento del team di ricerca rispetto alla gestione delle attività di

farmacovigilanza in termini di formazione continua, aggiornamento e sviluppo di attività educazionali all'interno delle proprie strutture di riferimento.

Le criticità più importanti segnalate dai partecipanti riguardavano la mancanza di un gruppo multidisciplinare a supporto della gestione delle attività di farmacovigilanza (66%) e un'insufficiente formazione sul tema. Più della metà dei professionisti (55%) che hanno partecipato al sondaggio infatti non ha svolto nell'ultimo anno una formazione specifica sul tema dichiarando inoltre che solo l'12% delle strutture aziendali in cui operano svolge attività di questo tipo (9).

Un promotore di studi no profit deve quindi promuovere all'interno della propria realtà professionale il miglioramento continuo delle competenze garantendo in primis ai diversi professionisti coinvolti adeguate qualifiche inerenti ai compiti assegnati (Fig. 1).



FIGURA 1 - Promotori no profit: requisiti di gestione dell'attività di farmacovigilanza.

Conclusioni

Benché la farmacovigilanza rappresenti uno degli aspetti cruciali nel ciclo di vita di una molecola, negli anni è emerso come in alcuni particolari contesti, come la ricerca accademica, questa attività sia stata di fatto sottovalutata. Un errore che non si può commettere, sia per ragioni puramente etiche sia perché ormai i livelli di qualità che vengono richiesti agli studi no profit sono esattamente uguali a quelli degli studi sponsorizzati. I dati raccolti dal Gruppo Italiano Data Manager hanno testimoniato ancora una volta quanto sia necessario sostenere e implementare sempre una formazione continua e specifica, per una migliore e adeguata gestione delle attività di farmacovigilanza nei centri promotori di studi clinici no profit. Occorrerebbe inoltre promuovere processi e garantire strumenti/attrezzature adeguati e aggiornati oltre che garantire un'adeguata gestione delle risorse, mettendo a disposizione personale qualificato nel settore della farmacovigilanza per la realizzazione delle attività previste nelle diverse fasi di svolgimento dello studio.

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' contributions: VF conceived the presented idea. All Authors contributed to write the final manuscript. CC supervised the manuscript.

Data Availability Statement: All data supporting this study are available within the manuscript.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of medicinal products, Products Geneva. World Health Organization; 2002. [Online](#) (Accessed April 2024)
2. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. Regolamento (UE) N. 1235/2010 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010. [Online](#) (Accessed April 2024)
3. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea del 31 dicembre 2010. Direttiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010. [Online](#) (Accessed April 2024)
4. ICH Guidance for Industry E6(R2): Good Clinical Practice. [Online](#) (Accessed April 2024)
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La Sperimentazione Clinica dei Medicinali in Italia, 20° Rapporto Nazionale AIFA Anno 2022. [Online](#) (Accessed April 2024)
6. I numeri del cancro in Italia 2023, AIRCUM. Intermedia Editore. 2023: [Online](#) (Accessed April 2024)
7. D.M. 17.12.2004 Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria. Pubblicato nella Gazz. Uff. 22 febbraio 2005, n. 43. [Online](#) (Accessed April 2024)
8. Decreto 30 novembre 2021 Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. (22A01189) (GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022). [Online](#) (Accessed April 2024)
9. Cagnazzo C., Cenna R., Stabile S. et al. Pharmacovigilance in no profit clinical trial: duties and responsibilities for the research team, P354 21st ISoP Annual Meeting 2022. [CrossRef](#)

Prime esperienze di utilizzo del sistema CGM Dexcom ONE: risultati da un'indagine nazionale sul percepito degli *early adopter*

Andrea Boaretto¹, Dario Pitocco²

¹Personalive, Milano - Italy

²Direttore UOSD di diabetologia Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

First experiences of using the Dexcom ONE CGM system: results from a national survey on the perception of early adopters

Introduction: The availability of increasingly accurate and high-performing Continuous Glucose Monitoring (CGM) systems today allows for the adoption of selection criteria based not only on clinical profiles but also on the preferences of people with diabetes.

Methods: The “Dexcom ONE Experience” study aimed to investigate the initial user experiences with the Dexcom ONE CGM system in the real lives of people with diabetes undergoing insulin therapy, specifically early adopters (i.e., patients who first in Italy adopted Dexcom ONE CGM who have used the device for at least 30 days). Empirical evidence was collected, focusing primarily on usability, satisfaction, and impact on quality of life (QoL) of the system, through an online survey. All survey participants were insulin-treated patients, as indicated by CGM device recommendations.

Results: Analysis was conducted on 300 completed surveys. 93% of respondents consider the device useful for diabetes management; 91% find it helps in more effectively managing therapy, while 88% report an improvement in health. 86% find it easy to learn how to use, and 93% plan to continue using it in the coming months. 74% believe the system to be highly reliable. The most recognized and utilized functions are data visibility on smartphones/receivers and glycaemic trend visibility. 70% of respondents express being “very or extremely satisfied” with the Dexcom ONE device experience (scoring 4/5), and 90% note a “positive or extremely positive” impact on their QoL from using the device.

Conclusions: In conclusion, usability and satisfaction levels have proven to be high among early adopters of the Dexcom ONE CGM system.

Keywords: Continuous glucose monitoring (CGM), Diabetes mellitus, Early adopters, Usability

Introduzione

L'obiettivo clinico del trattamento del diabete mellito si basa principalmente sul raggiungimento di target glicemici personalizzati che includono non solo i valori di emoglobina glicata (HbA1c), ma anche i nuovi parametri derivabili dall'utilizzo di tecnologie di monitoraggio del glucosio. Nelle persone con diabete insulino-trattate questi obiettivi sono realizzabili attraverso la riproduzione della secrezione pancreatico fisiologica tramite schemi di trattamento che prevedono più somministrazioni al giorno di insulina, determinando anche un minor numero di complicanze del diabete. In particolare, è stata evidenziata una riduzione di danni micro e

macrovascolari (mortalità cardiovascolare, infarto e ictus), grazie al raggiungimento di valori di HbA1c < 7%. A parità di HbA1c, tuttavia, due persone con diabete possono presentare un sottostante andamento glicemico molto differente. Pertanto il solo valore di HbA1c, anche se ottimale, non è sufficiente per esprimere il buon compenso metabolico e per rispecchiare la stabilità dei valori glicemici (1,2).

Infatti è stato osservato che, se la maggior parte dei valori glicemici misurati con l'utilizzo del glucometro ricade all'interno di un intervallo compreso fra 70 e 180 mg/dL, la probabilità di sviluppare una complicanza si riduce in modo statisticamente significativo (3). Da quando sono emerse queste evidenze, grazie allo studio clinico DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) e conseguenti analisi *post-hoc*, a partire dalla prima metà degli anni '90 si è manifestata l'esigenza di ricorrere a un monitoraggio in continuo del glucosio attraverso l'utilizzo di apposite tecnologie innovative, vale a dire i sistemi CGM (*Continuous Glucose Monitoring*). Successivamente, a tal riguardo, nella *Consensus CGM dell'Advanced Technologies & Treatments for Diabetes* (ATTD), è stato definito, a partire dalla rielaborazione di dati

Received: May 6, 2024

Accepted: August 28, 2024

Published online: September 23, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Boaretto

email: andrea@personalive.it



puntiformi raccolti con il glucometro, che il mantenimento di una glicemia nell'intervallo *target* compreso tra 70 e 180 mg/dL per il 70% del tempo di utilizzo del CGM può essere indicativo di un buon compenso metabolico. Inoltre, sono stati individuati due livelli di *range* per l'ipoglicemia (I livello, 54-70 mg/dL; II livello, <54 mg/dL) e per l'iperglicemia (I livello, 180-250 mg/dL; II livello, >250 mg/dL), che rappresentano gli obiettivi da perseguire nelle diverse tipologie di persone con diabete riguardo al raggiungimento del compenso glicemico e al controllo dell'andamento nel corso delle 24 ore (4).

I primi sistemi CGM sono stati resi disponibili alla fine degli anni '90 e, grazie a un importante sviluppo tecnologico, sono stati in seguito sviluppati *software* in grado di visualizzare in modo semplice delle nuove metriche di riferimento per la valutazione del controllo glicemico (*Time In Range*, TIR, *Time Below Range*, TBR, *Time Above Range*, TAR), nonché per monitorare l'aderenza della persona con diabete all'utilizzo del CGM e alle indicazioni mediche per l'ottenimento del compenso glicemico.

Il miglioramento del valore di HbA1c nelle persone con diabete che utilizzano i sistemi CGM rispetto a coloro che ricorrono al glucometro (*Blood Glucose Monitoring*, BGM) è stato dimostrato per la prima volta nel 2008 nel *trial* clinico randomizzato condotto dal *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Continuous Glucose Monitoring Study Group*. L'*outcome* è risultato particolarmente positivo in coloro che facevano un uso continuo e costante del sistema CGM. In particolare, i soggetti adulti, che tendevano a indossare il sensore in modo più continuativo rispetto ai bambini e agli adolescenti, hanno ottenuto un miglioramento significativo (5). Questo dato ha trovato ulteriore conferma in una metanalisi successiva, in cui sono stati sottolineati due importanti aspetti: il sistema CGM può migliorare i valori di HbA1c se indossato il più possibile e l'impatto risulta più evidente se gli utilizzatori partono da un valore più elevato di HbA1c (6). Lo studio JDRF ha, inoltre, dimostrato che il monitoraggio in continuo del glucosio aiutava a migliorare i valori di HbA1c anche nelle persone con diabete con un buon compenso metabolico senza andare incontro a episodi di ipoglicemia (5).

Le Linee Guida ministeriali, recentemente aggiornate, raccomandano, nelle persone con diabete mellito di tipo 1 (DMT1), di utilizzare un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. Nelle persone con diabete di tipo 2 (DMT2) suggeriscono, invece, un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) e, nel caso di soggetti in trattamento insulinico intensivo basal-bolus, non si dà preferenza al monitoraggio glicemico in continuo o al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia (7,8).

Uno studio recente ha esaminato come sia possibile scegliere tra un sistema che raccoglie dati automaticamente in tempo reale (rt-CGM) e uno che richiede una scansione per visualizzare i dati (is-CGM), basandosi sul rischio di ipoglicemia grave e su altre esigenze delle persone con diabete. Sei scenari sono stati definiti: DMT1, DMT2, diabete nelle persone fragili, diabete all'esordio, diabete in persone che fanno attività fisica e diabete in gravidanza trattato con terapia insulinica intensiva, con due sub-scenari: "ipoglicemia grave" e "controllo glicemico non ottimale" (9).

Gli algoritmi proposti indicano che alcune persone con diabete possono beneficiare maggiormente di rt-CGM rispetto a is-CGM, non solo perché in terapia insulinica ma anche per problemi di gestione dell'ipoglicemia o di un controllo glicemico non ottimale. All'esordio del diabete, se il controllo glicemico non è ottimale, e in gravidanza, dove i target glicemici sono più ristretti (63-140 mg/dL), il rt-CGM può essere preferibile. Per chi pratica attività fisica o sport anche a livello agonistico e ha un rischio di ipoglicemia significativo, oppure in caso di controllo glicemico subottimale, il rt-CGM è consigliato. Nelle persone con diabete fragili, specialmente gli anziani, il rt-CGM è più adatto per prevenire crisi ipoglicemiche, mentre l'is-CGM può essere preferito in caso di difficoltà nell'uso del sensore o di un controllo glicemico subottimale (9).

Concludendo, le persone in terapia insulinica possono beneficiare di un sistema CGM per monitorare l'andamento della glicemia e migliorare il controllo glicemico. In caso di controllo glicemico subottimale, il monitoraggio real-time può offrire scelte terapeutiche più adeguate e personalizzate (9).

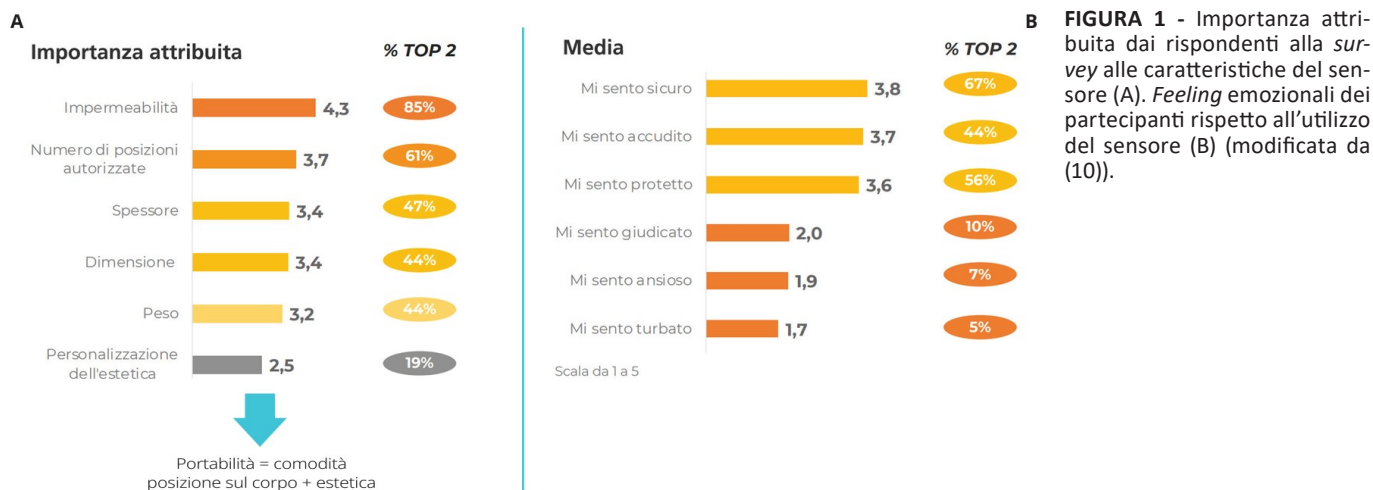
Al fine di individuare il sistema CGM più adatto per la persona con diabete, focalizzandosi sul raggiungimento degli obiettivi clinici prefissati, senza tenere in considerazione elementi di costo, non oggetto di questo lavoro, bisogna valutare altri due fattori: le aspettative delle persone con diabete che utilizzeranno il sistema CGM scelto e l'accuratezza dei dati che il dispositivo permetterà di raccogliere.

Rispetto al primo fattore, una *survey* condotta in collaborazione con le principali Associazioni Pazienti in ambito diabetologico sul territorio nazionale ha evidenziato le caratteristiche dei sistemi CGM più apprezzate dagli utenti (10). Sono stati intervistati 284 utilizzatori di quasi tutte le fasce d'età, principalmente in terapia insulinica. I risultati mostrano che gli utenti valorizzano l'impermeabilità, il numero di posizioni autorizzate per l'applicazione del sensore e la dimensione, lo spessore e il peso del dispositivo, facendo emergere il concetto di portabilità, che racchiude in sé i bisogni di comodità ed estetica. Gli utenti dei sistemi CGM si sentono più sicuri, accuditi, protetti e meno giudicati, migliorando così la qualità della vita (QoL) (Fig. 1) (10).

L'indagine ha rilevato la stretta correlazione tra scelta del sistema CGM effettuata dal medico e il contesto quotidiano della persona con diabete, per cui la portabilità del dispositivo diventa fondamentale per garantire una gestione ottimale della malattia; infatti, se si fa un uso scorretto o discontinuo del sistema CGM o se la persona con diabete trova ostacoli nell'uso, i risultati clinici desiderati non vengono raggiunti.

È essenziale considerare il punto di vista della persona con diabete, nella scelta di un sistema CGM, considerando bisogni e aspettative dell'utente.

Per quanto riguarda l'accuratezza, intesa come coesistenza di precisione, vale a dire ripetibilità, e vicinanza rispetto a un valore di riferimento di laboratorio, la norma di riferimento per i glucometri è la ISO 15197 (11), mentre, per i sistemi CGM, la Linea Guida di riferimento è differente e introduce un nuovo parametro di valutazione della performance di questa tecnologia: la MARD (*Mean Absolute Relative Difference*), vale a dire la media assoluta della differenza relativa del valore di glucosio misurato dal sensore rispetto al valore di riferimento



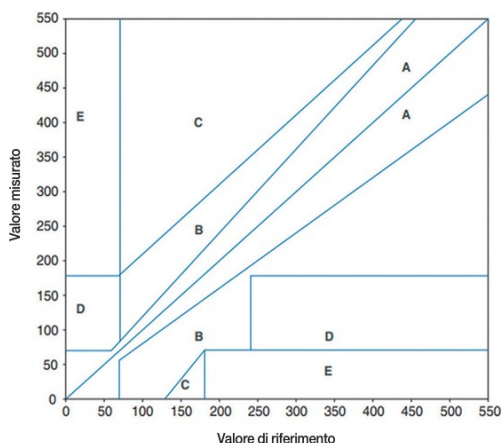
di laboratorio. Il calcolo della *MARD* è però soggetto a diverse criticità che è utile conoscere per poter attuare una scelta adeguata del sistema CGM (12). Tra queste: il valore mostrato dal sistema CGM è il livello di glucosio presente nello spazio interstiziale, mentre il valore misurato dallo strumento di laboratorio di riferimento è il livello di glucosio nel sangue; il sistema CGM riporta un parametro dinamico (andamento nel tempo), mentre lo strumento di riferimento restituisce un dato statico (il valore puntuale in quel preciso momento); la *MARD* non distingue tra scostamento positivo e negativo rispetto al valore di riferimento, non fornisce informazioni specifiche rispetto ai periodi temporali di valutazione e non considera la durata del sensore (12).

Dal momento che la *MARD* è influenzata dal numero di coppie sensore-strumento di riferimento, dalla distribuzione dei valori di glucosio e dalla loro velocità di variazione, può essere poco affidabile utilizzare questo parametro per fare un confronto diretto tra diversi sistemi CGM; infatti, date le differenti condizioni di studio, la *MARD* calcolata per tutti i *range* di glucosio (*MARD overall*) può essere artificialmente bassa o alta a seconda della distribuzione delle coppie abbinata nell'intervallo glicemico. È preferibile, quindi, indicare valori *MARD* stratificati per diversi intervalli di glucosio, in modo da

poter avere contezza del comportamento del sistema CGM valutato nelle diverse situazioni glicemiche, ponendo maggiore attenzione alle situazioni di rischio di ciascuna persona con diabete.

Inoltre, nel *range* ipoglicemico sarebbe più opportuno riferirsi alla *MAD* (*Mean Absolute Difference*) vale a dire alla differenza media assoluta, in quanto un discostamento uguale dal valore di riferimento è percentualmente maggiore nel *range* ipoglicemico rispetto a quello calcolato nel *range* di iperglicemia (12,13).

Considerata, infine, la mancanza di protocolli di valutazione universalmente accettati per il calcolo della *MARD*, è sconsigliato utilizzare questo parametro da solo come unico indice di accuratezza di un sistema CGM (12,14). La *MARD*, infatti, è da considerare come un indice di accuratezza analitica, mentre parte integrante fondamentale dell'affidabilità di un sistema CGM è l'accuratezza clinica, ossia la probabilità di commettere un errore se si utilizza il valore del glucosio ottenuto con un sistema CGM per prendere una decisione terapeutica. L'accuratezza clinica viene rappresentata dalla Griglia di errore di Clarke, già validata per i glucometri e successivamente perfezionata per i sistemi CGM con la *Consensus Error Grid* (CEG) (Fig. 2).



- a) in zona A l'errore è inferiore al 20%
- b) in zona B l'errore di misurazione è maggiore del 20% ma non è necessario nessun intervento correttivo da parte del paziente
- c) in zona C l'errore induce il paziente alla correzione eccessiva di valori glicemici che non richiederebbero tale intervento
- d) in zona D l'errore comporta il mancato trattamento di valori che richiederebbero un intervento del paziente o la mancata rilevazione di valori glicemici pericolosi
- e) in zona E l'errore causa un intervento del paziente opposto a quello che sarebbe necessario

FIGURA 2 - Analisi della Griglia di errore di Clarke (modificata da (12)).



Si può considerare clinicamente accurato un CGM che abbia almeno il 95% dei valori nella zona A+B e nessun valore nella zona E se confrontato con il metodo di riferimento (12).

Prendendo in considerazione gli ultimi sistemi CGM messi a disposizione in Italia, possiamo notare come l'accuratezza e le *performance* di tali sistemi siano sempre più elevate e simili fra loro, richiedendo così ai professionisti sanitari di allargare i criteri di scelta di tali sistemi a fattori che vanno oltre il profilo clinico e che richiedono l'integrazione del punto di vista delle persone con diabete.

Materiali e metodi

A tal proposito è stata condotta l'indagine "Dexcom ONE Experience", che ha voluto indagare le prime esperienze d'utilizzo del sistema CGM Dexcom ONE nella vita reale delle persone con diabete, attraverso la somministrazione di una *survey* rivolta agli *early adopter*, vale a dire persone con diabete che per la prima volta in Italia hanno adottato il CGM Dexcom ONE una volta introdotto nel mercato. Saranno, dunque, qui di seguito riportati e discussi i risultati e la valutazione del percepito delle persone con diabete rispetto all'utilizzo di tale sistema CGM.

Il sistema CGM Dexcom ONE è indicato per persone con diabete in terapia insulinica, a partire dai 2 anni di età, incluse le donne in gravidanza.

Questo sistema CGM è caratterizzato da una serie di funzionalità, in grado di andare incontro alle esigenze di alcune tipologie di persone con diabete, permettendone così una scelta personalizzata. In particolare l'indagine si è focalizzata sulle modalità "snooze/ripeti" e "ritardo 1° avviso", che possono offrire un supporto per migliorare la gestione della terapia, ridurre la frequenza degli allarmi non significativi e mantenere solo quelli più importanti per quella tipologia di persona con diabete. Quando la modalità "snooze/ripeti" è attiva, la persona con diabete riceve un avviso non solo nel momento in cui il valore glicemico oltrepassa la soglia di iperglicemia, ma anche dopo un periodo di tempo predefinito e personalizzabile durante il quale il valore è rimasto ancora al di fuori del *target*. La modalità "ritardo 1° avviso" permette, invece, di ricevere un allarme nel momento in cui si verifica un'iperglicemia significativa per l'utilizzatore, vale a dire solamente quando quest'ultima permane per un periodo di tempo predefinito e personalizzabile dal medico o dalla stessa persona con diabete.

Disegno dell'indagine

La raccolta dati per l'indagine è stata gestita da Personalive, società di ricerche di mercato incubata presso il Polihub del Politecnico di Milano, attraverso il reclutamento di persone con diabete in target presso 72 operatori sanitari nei centri ospedalieri primi adottatori del sensore Dexcom ONE e la somministrazione di un questionario su temi di usabilità del sensore. Il consenso alla partecipazione è stato su base volontaria senza alcuna incentivazione economica ed ogni partecipante ha firmato il consenso al trattamento dei dati personali ai soli fini di contatto e il consenso al trattamento dei dati in forma anonima a fini di ricerca e pubblicazioni scientifiche.

Tutti i partecipanti all'indagine sono persone con diabete insulino-trattate, come da indicazione dei dispositivi CGM, che prevedono l'accesso solamente in soggetti in terapia insulinica, *early adopter* Dexcom ONE e con utilizzo del dispositivo da almeno 30 giorni. La ricerca qui di seguito presentata, si è occupata di valutare: l'esperienza reale di utilizzo di questo sistema e delle sue funzioni peculiari, l'usabilità dell'App per *smartphone* e del ricevitore e la soddisfazione e l'impatto del sistema sulla QoL così come percepiti dagli utilizzatori.

L'indagine si è basata su una *survey* autocompilata dalla persona con diabete o dal caregiver erogata *online* tramite piattaforma *SurveyMonkey* in modalità *Computer Assisted Web Interviewing (CAWI)*, somministrata a partire da luglio 2023. Il questionario è stato strutturato nelle seguenti sezioni per una lunghezza di circa 15 minuti:

1. Informazioni personali e socio-demografiche
2. Educazione digitale
3. Esperienza di utilizzo del sistema CGM Dexcom ONE
4. Utilizzo delle funzioni del sistema CGM Dexcom ONE
5. Usabilità dell'applicazione mobile/ricevitore
6. Soddisfazione e impatto sulla QoL del sistema CGM Dexcom ONE

Per gli item relativi all'esperienza d'uso e all'utilizzo delle funzioni si è fatto riferimento a scale validate nell'ambito delle teorie *Technology Acceptance Model (TAM e TAM2)* (15,16), ampiamente applicate in ambito healthcare (17-19), mentre, per quelli di usabilità, alle scale validate del parametro *SUS score* (20).

Risultati

Sono state reclutate 743 persone con diabete di cui 710 con dati di contatto (e-mail o telefono attivo) e 699 contattabili (almeno 30 giorni di prova). A 668 persone con diabete è stata inviata la *survey*. A marzo 2024 sono state ricevute 376 risposte, delle quali 341 complete (91%), come indicato nella Figura 3.

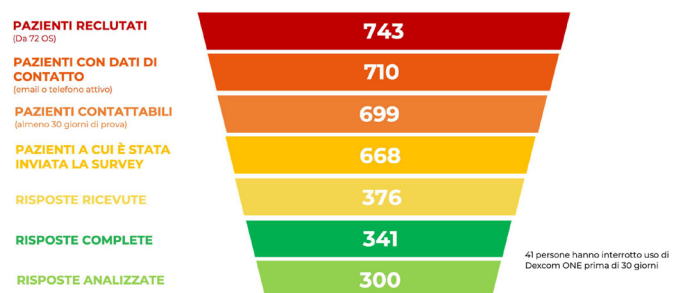


FIGURA 3 - Flowchart di reclutamento e partecipazione alla *survey*.

Inoltre 41 persone hanno interrotto l'uso del sistema prima di 30 giorni, per cui i casi completi su cui è stata effettuata l'analisi sono 300.

La *survey* è stata compilata nell'88% dei casi da persone con diabete e nel restante 12% da *caregiver* di persone con diabete. I dati socio-demografici del campione sono riportati nella Tabella 1.

TABELLA 1 - Caratteristiche Socio-demografiche del Campione

Età		Sesso		Regione di residenza		Tipo Diabete		Tempo di diagnosi	
<17	1%	M	62%	Emilia Romagna	2%	Tipo 1	43%	<6 mesi	3%
18-24	3%	F	37%	Lazio	22%	Tipo 2	52%	7 mesi-1 anno	3%
25-34	8%	Non risponde	1%	Campania	34%	Altro	5%	1-2 anni	4%
35-44	10%			Puglia	29%			3-5 anni	6%
45-54	14%			Basilicata	4%			>5 anni	84%
55-64	23%			Calabria	3%				
>65	41%			Sicilia	5%				

Per quanto riguarda la dimestichezza con soluzioni digitali per rilevare i parametri della salute (come app su *smartphone* e dispositivi indossabili), il 76% se ne dichiara a conoscenza, il 72% è in grado di utilizzarle e il 70% è convinto di avere sufficienti competenze digitali per poterle utilizzare.

Dall'item "Prima che le fosse prescritto il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio Dexcom ONE, che cosa utilizzava per la gestione del diabete?", emerge come il dispositivo più diffuso sia il glucometro (66% dei casi), seguito da un sistema is-CGM (19%) e da un rt-CGM (12%). Il 3% dei rispondenti non ha ancora utilizzato un dispositivo avendo da poco ricevuto la diagnosi di diabete. Tra i tre sistemi di rilevazione, l'is-CGM risulta con la percentuale più elevata nella fascia di più frequente utilizzo, con l'82% delle persone con diabete che lo utilizzava cinque o più volte al giorno (glucometro 25% e rt-CGM 50%).

Vantaggi ed esperienze di utilizzo

Il 78% delle persone con diabete che precedentemente utilizzavano il dispositivo is-CGM si trova "d'accordo o estremamente d'accordo" nel considerare un vantaggio la rilevazione dei dati glicemici senza necessità di una scansione con il sensore Dexcom ONE rispetto al dispositivo is-CGM precedentemente utilizzato (Fig. 4). Non si evidenziano altre differenze statisticamente significative in questa coorte di persone con diabete rispetto alle altre variabili analizzate nella ricerca.

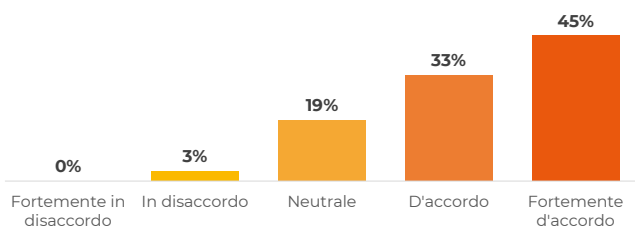


FIGURA 4 - Percentuali di risposta al quesito: "Indichi il suo grado di accordo con la seguente affermazione: il fatto che Dexcom ONE riveli i dati glicemici senza bisogno di una scansione, a differenza del dispositivo precedente, rappresenta per me un vantaggio". Base: utilizzatori in precedenza di dispositivo is-CGM (44 risposte).

Considerando i dati di top 2 di grado di accordo (d'accordo + completamente d'accordo), le domande circa l'esperienza di utilizzo con Dexcom ONE hanno, invece, riguardato (Fig. 5):

- la percezione della sua utilità: per il 93% degli *early adopter* il dispositivo è considerato utile per la gestione del diabete e per il 91% permette di gestire più efficacemente la terapia mentre per l'88% migliora la salute;
- la facilità del suo utilizzo: per l'86% è facile imparare a utilizzarlo, per l'85% utilizzarlo è intuitivo e facile e per l'85% l'utilizzo non richiede un grande sforzo;
- l'intenzione di utilizzarlo: il 93% prevede di usarlo nei prossimi mesi, il 93% vorrà continuare a utilizzarlo e il 90% è convinto di utilizzarlo nei prossimi mesi;
- il timore dello stigma derivante dall'indossare il sensore: il 21% non mostra il sensore per evitare il giudizio negativo di altri, il 16% si sente in imbarazzo quando deve mostrare il sensore in pubblico e il 9% ha avuto delle ripercussioni negative nel lavoro e/o nelle relazioni con altri a causa del sensore;
- la fiducia sulla sua affidabilità: il 74% dei rispondenti ritiene che sia molto affidabile, il 70% trova costante il funzionamento del sistema Dexcom ONE ogni volta che lo utilizza e il 71% dichiara di poter fare pieno affidamento su questo dispositivo nella gestione del diabete.

Conoscenza, uso e utilità delle funzioni

Le funzioni più conosciute e utilizzate dalle persone con diabete risultano essere la visibilità dati su *smartphone*/ricevitore (conosciuta dal 98%, usata "sempre" o "spesso" dal 79%) e la visibilità tendenze di glicemia, vale a dire freccia (conosciuta dal 98%, usata "sempre" o "spesso" dal 79%).

Nonostante le altre funzioni abbiano tutte alti livelli di conoscenza, il loro utilizzo raggiunge al massimo il 55-56% dei rispondenti per impostazione e personalizzazione allarmi e posticipa/ripeti ogni.

L'elemento di attenzione è la funzione "condivisione dei dati con il medico diabetologo": conosciuta dal 91% degli *early adopter*, utilizzata "sempre" o "spesso" dal 37% di loro, ritenuta "estremamente o molto utile" dal 67% e infine "estremamente o molto facile da usare" dal 58% dei rispondenti. Tuttavia tale funzione ha una frequenza d'uso più alta tra gli under 55 (tra chi la conosce, il 44% degli under 55 la usa sempre o spesso vs 33% degli over 55) ed è considerata più utile dagli under 55 (75% vs 62%) e anche più facile da usare (68% vs 53%).

PERCEIVED USEFULNESS

È **utile per la gestione del diabete**

Mi permette di **gestire più efficacemente** la mia terapia
L'utilizzo di questo sistema CGM **migliora la mia salute**

PERCEIVED EASE OF USE

Imparare a utilizzare questo sistema CGM è facile per me
Utilizzarlo **NON mi richiede grande sforzo**
Utilizzarlo è per me **intuitivo e facile**

SUBJECTIVE NORM

Il mio medico/infermiere pensa che sarebbe una **buona idea continuare** a utilizzarlo in futuro
Il mio medico/infermiere pensa che **dovrei continuare** a utilizzare questo sistema CGM in futuro
Il mio medico/infermiere si aspetta che **io continui a utilizzarlo** in futuro

INTENTION TO USE

Prevedo di utilizzarlo nei prossimi mesi
Vorrò continuare a utilizzarlo nei prossimi mesi
Sono convinto di utilizzarlo nei prossimi mesi

STIGMA

Per evitare il giudizio negativo di altri, **evito di mostrare** il sensore
Mi sento in imbarazzo quando devo mostrare il mio sensore in pubblico
Ho avuto ripercussioni negative nel lavoro e/o nelle relazioni con altri a causa del sensore

TRUST

Ritengo che questo sistema CGM sia molto **affidabile**
Posso fare **pieno affidamento** su questo sistema CGM nella gestione del diabete
Funziona allo stesso modo ogni volta che lo utilizzo

GRADO DI ACCORDO



% TOP 2



FIGURA 5 - Esperienza di utilizzo con il dispositivo Dexcom ONE (300 risposte).
CGM: Continuous Glucose Monitoring.

GRADO DI ACCORDO



GRADO DI ACCORDO



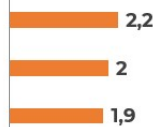
GRADO DI ACCORDO



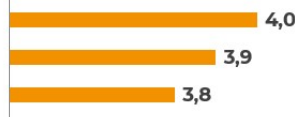
% TOP 2



GRADO DI ACCORDO



GRADO DI ACCORDO



La funzione “*impostazione e personalizzazione allarmi*” è conosciuta dal 98%, utilizzata “*sempre*” o “*spesso*” dal 55% e ritenuta “*estremamente o molto utile*” dal 69% ed “*estremamente o molto facile da usare*” dal 68%. La funzione “*posticipa/ripeti ogni*” è conosciuta dal 90% dei rispondenti, utilizzata “*sempre*” o “*spesso*” dal 56% e ritenuta “*estremamente o molto utile*” dal 63% ed “*estremamente o molto facile da usare*” dal 62%.

Il “*ritardo 1° avviso*” è conosciuta dall’85% degli *early adopter* di Dexcom ONE, usato “*sempre o spesso*” dal 40% e ritenuto “*estremamente o molto utile*” dal 49% ed “*estremamente o molto facile da usare*” dal 52% (Fig. 6).

Ricevitore e App

Il 79% dei rispondenti alla *survey* utilizza il ricevitore per visualizzare i dati relativi alla glicemia. Il 61% di chi non ha utilizzato l’applicazione dichiara come motivo principale la

non compatibilità del proprio cellulare con l’App. Altri motivi (39%) principali legati al suo non utilizzo sono risultati:

- una maggiore comodità riscontrata nell’utilizzo del ricevitore rispetto all’App;
- scarse capacità digitali delle persone con diabete;
- problemi di malfunzionamento dell’App;
- un elevato consumo della batteria del telefono a seguito del suo uso;
- la possibilità di usare il ricevitore anche di notte e al lavoro, momenti nei quali alcune persone con diabete spengono il telefono.

Il 56% di chi dichiara l’incompatibilità tra App e *smartphone* si dice interessato a utilizzare l’applicazione qualora questa fosse compatibile con il proprio telefono.

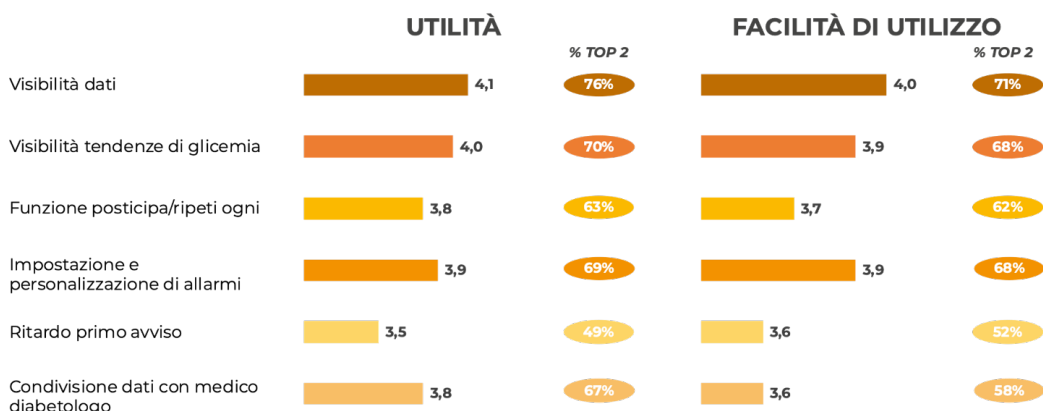


FIGURA 6 - Utilità e facilità di utilizzo delle funzioni del sistema Dexcom ONE. Le funzioni sono state ordinate in base alla frequenza di utilizzo (% top 2: sempre o spesso). Risposte: 300.

Soddisfazione e impatto sulla QoL

Il 70% dei rispondenti si dichiara *“molto o estremamente soddisfatto”* rispetto all’esperienza con il dispositivo Dexcom ONE (punteggio 4/5). Il 90% dei partecipanti riscontra un impatto del sistema Dexcom ONE *“positivo o estremamente positivo”* sulla propria QoL.

Utilità percepita delle funzioni attualmente non presenti

Sono state sottoposte all’attenzione delle persone con diabete alcune funzioni accessorie attualmente non presenti nel sistema Dexcom ONE chiedendo loro di indicare, per ogni funzione, l’utilità percepita.

La presenza di un allarme predittivo, che si attiva prima del raggiungimento della soglia di ipo o iperglicemia, sarebbe *“molto o estremamente utile”* per il 53% dei rispondenti;

la possibilità di annotare eventi specifici come introito di carboidrati, stato di salute, attività fisica e dosi di insulina risulterebbe *“molto o estremamente utile”* per il 47% degli utilizzatori; la modalità follower, possibilità di visualizzare i dati e gli allarmi da un altro dispositivo appartenente a un caregiver/parente/partner, sarebbe *“molto o estremamente utile”* per il 37% dei partecipanti, dato che sale al 43% delle persone con diabete che si dichiarano assistite da caregiver.

Discussione

La maggior parte delle persone con diabete che ha partecipato all’indagine ha esperienza da tempo della propria malattia, nonché del monitoraggio e della gestione della glicemia. Si tratta di una popolazione prevalentemente costituita da adulti che richiedono più di due somministrazioni di insulina giornaliera, con un buon grado di digitalizzazione.

Una percentuale molto elevata di utilizzatori dichiara di trovare il sistema CGM Dexcom ONE *“facile da usare”* e *“utile”* nella gestione del diabete e della terapia nonché nel migliorare la propria salute in generale.

Un numero ridotto, invece, ha percepito uno stigma, si è sentito in imbarazzo o ha riscontrato un impatto negativo in ambito lavorativo e sociale: questo probabilmente grazie alla possibilità di applicare il sensore in siti meno visibili, quale l’addome.

Il sistema CGM Dexcom ONE viene, inoltre, ritenuto molto affidabile e sono molto apprezzate le diverse funzionalità personalizzabili, sulle quali si può contare in diverse situazioni d’uso.

Queste funzionalità fanno in modo che più del 90% dei rispondenti alla survey preveda di continuarne l’utilizzo nei mesi successivi al primo periodo di utilizzo.

La gran parte dei partecipanti *early adopter* ha preferito l’uso del ricevitore rispetto all’applicazione per smartphone, principalmente a causa dell’incompatibilità dell’App con il proprio telefono. In questi casi, la possibilità di avere un ricevitore ha permesso di far fronte alla problematica nei primi mesi di utilizzo del sistema CGM e il continuo aggiornamento dei modelli compatibili permetterà certamente di allargare le possibilità di passaggio dal ricevitore all’applicazione nei mesi successivi.

Infine, per quanto riguarda le funzionalità che i partecipanti all’indagine gradirebbero vedere implementate sul sistema CGM Dexcom ONE, queste sono, oltre all’allarme predittivo, anche la possibilità di memorizzare annotazioni o eventi e la possibilità di condividere i dati con i propri familiari o altre persone autorizzate.

Conclusioni

L’indagine *“Dexcom ONE Experience”* ha voluto indagare le prime esperienze d’utilizzo del sistema CGM Dexcom ONE nella vita reale, facendo emergere il punto di vista delle persone con diabete che indossano queste tecnologie quotidianamente. L’usabilità si è dimostrata elevata, con un livello di soddisfazione elevato negli *early adopter* che hanno, inoltre, individuato come funzioni più utilizzate e irrinunciabili la visibilità dati su *smartphone*/ricevitore e le informazioni delle tendenze di glicemia (vale a dire, freccia), confermando l’insight già colto nella survey condotta con le Associazioni Pazienti sull’usabilità dei sistemi CGM in generale (10).

Tra le altre funzioni disponibili più peculiari di questo sistema, la conoscenza è buona ma l’effettivo uso è minore tra i partecipanti, in quanto sono funzionalità che risentono di una scelta personalizzata da parte del medico in risposta ai bisogni delle singole persone con diabete.

Questa indagine, quindi, ha permesso di approfondire ulteriormente quanto emerso nella survey precedente,

confermando la stretta correlazione tra la scelta del dispositivo effettuata dal medico e il percepito di utilità del sistema CGM adottato.

Pertanto la valutazione del punto di vista delle persone con diabete attraverso l'identificazione di funzionalità aggiuntive a quelle *core* più adatte alle esigenze specifiche di ciascuna persona con diabete può avere un ruolo fondamentale nella riduzione dell'impatto sulla quotidianità e nell'ottenere il massimo beneficio da una gestione della malattia supportata dall'utilizzo continuativo dei sistemi CGM.

Acknowledgements

Editorial assistance was provided by Caterina Lucchini, an independent medical writer, on behalf of Health Publishing & Services Srl with the unconditioned support of Roche Diabetes Care, Roche Italia, in accordance with Good Publication Practice guidelines.

Disclosures

Conflict of interest: AB: Roche; DP: Medtronic, Roche, Abbott, Movi, Astrazeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Amgen, Boehringer, Terumo, BD, Pic, Bayer, Aboca, Dompé, Mundipharma

Financial support: Roche Diabetes Care Italy.

Bibliografia

1. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care*. 1987; 10(1):1-19. [CrossRef PubMed](#)
2. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(3):199-207. [CrossRef PubMed](#)
3. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400-405. [CrossRef PubMed](#)
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593-1603. [CrossRef PubMed](#)
5. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(14):1464-1476. [CrossRef PubMed](#)
6. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011;343(jul07 1):d3805. [CrossRef PubMed](#)
7. Ministero della Salute. Linee guida sul diabete. [Online](#) Accessed April 2024
8. Linee guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD). La terapia del diabete mellito di tipo 2. Versione aggiornata a Dicembre 2022 [Online](#) (Accessed April 2024)
9. Maiorino MI, Buzzetti R, Irace C, et al; LIVE CGM working group. An updated algorithm for an effective choice of continuous glucose monitoring for people with insulin-treated diabetes. *Endocrine*. 2023;82(2):215-225. [CrossRef PubMed](#)
10. Manzoni M, Minotti D, Bartesaghi A, Boaretto A. Indicatori di usabilità dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio: il punto di vista delle persone con diabete. *AboutMedicine Spotlight*. Anno XI, N.8, novembre 2023. Health Publishing & Services S.r.l
11. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. [Online](#) (Accessed April 2024)
12. Personalizzazione della scelta dei sistemi CGM. Esperienze di utilizzo con il dispositivo Dexcom ONE. *AboutMedicine Spotlight*. Anno XII, N.4, febbraio 2024. Health Publishing & Services S.r.l
13. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(3):175-184. [CrossRef PubMed](#)
14. Il Diabete Online, Organo ufficiale della Società Italiana di Diabetologia, Allegato, Vol. 35 n. 2 luglio 2023. [Online](#) (Accessed April, 2024)
15. Davis FD. Perceived Usefulness, Perceived Ease of Use, and User Acceptance of Information Technology. *Manage Inf Syst Q*. 1989;13(3):319. [CrossRef](#)
16. Davis FD, Bagozzi RP, Warshaw PR. User Acceptance of Computer Technology: A Comparison of Two Theoretical Models. *Manage Sci*. 1989;35(8):982-1003. [CrossRef](#)
17. AlQudah AA, Al-Emran M, Shaalan K. Technology Acceptance in Healthcare: A Systematic Review. *Appl Sci (Basel)*. 2021;11(22):10537. [CrossRef](#)
18. Rahimi B, Nadri H, Lotfnezhad Afshar H, Timpka T. A Systematic Review of the Technology Acceptance Model in Health Informatics. *Appl Clin Inform*. 2018;9(3):604-634. [CrossRef PubMed](#)
19. Carrera A, Zoccarato F, Mazzeo M, et al. What drives patients' acceptance of Digital Therapeutics? Establishing a new framework to measure the interplay between rational and institutional factors. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):145. [CrossRef PubMed](#)
20. Brooke J. SUS: a "quick and dirty" usability scale. In: Jordan PW, Thomas B, Weerdmeester BA, McClelland AL, eds. *Usability Evaluation in Industry*. Taylor and Francis; 1996.



Enhancing regulatory affairs in the market placing of new medical devices: how LLMs like ChatGPT may support and simplify processes

Fabio di Bello¹, Eliana Russo², Matteo Sartori³

¹Senior Customer Training Manager and AI Expert, Wiley Global Technology CAST (Centro Studi Avanzati e Tecnologie) - Università di Chieti, Chieti - Italy

²Head of Regulatory Affairs, PRINEOS S.r.l., Milano - Italy

³Medical Expert of Regulatory Affairs, PRINEOS S.r.l., Milano - Italy

ABSTRACT

The market placing of a medical device in compliance with the requirements of EU Regulation 2017/745 (Medical Device Regulation) demands advanced regulatory expertise and a high level of detail and depth, inevitably leading to significant human and time resources. In an era where Artificial Intelligence (AI) is already present in various aspects of daily life, the potential and opportunity to use AI tools in the scientific field, such as the CE marking process of medical devices, are being explored. This process consists of several phases and related activities, some of which have been chosen as significant examples to evaluate how and to what extent AI can add value in achieving their compliance.

The article presents the overall results in terms of performance and reliability derived from generative AI tests using Large Language Models, such as ChatGPT, applied to some of the processes necessary for the market placing of a medical device. The method used focuses on the relationship between prompt quality and output quality, demonstrating the importance of prompt engineering in using these tools effectively alongside regulatory processes. It also emphasizes the need for end-users to have education, training, and understanding of the mechanisms of generative AI to optimize performance.

Keywords: Artificial Intelligence (AI), CE marking, ChatGPT, Large Language Models (LLMs), Medical Device Regulation (MDR), Prompt Engineering, Regulatory Affairs

Introduction

The medical device industry is facing increasing regulatory complexity following the implementation of Regulation (EU) 2017/745 (Medical Device Regulation, MDR), which requires strict regulatory compliance to demonstrate the efficacy and safety of medical devices that are to be made available on the market or are already on the market, including the CE marking process. This process needs significant human and time resources, not only for the drafting of detailed documentation and the execution of thorough clinical evaluations but also for conducting post-market surveillance and other management processes (1).

Simultaneously, the advent of Artificial Intelligence (AI) is revolutionizing various fields, offering opportunities for efficiency and innovation. Among AI technologies, Large

Language Models (LLMs) like ChatGPT promise automation and simplification of complex processes.

This article explores the potential of LLMs in supporting regulatory affairs in the medical device field by critically evaluating their effectiveness, emphasizing prompt engineering, and highlighting the need for user training to ensure a performant approach to AI.

Current regulatory scenario

More than three years have passed since the European Regulation 2017/745 came into force. In the initial months, medical device stakeholders had little certainty and many doubts about how to comply with the new regulatory framework. Today, all agree that it requires increasingly stringent and impactful requirements to demonstrate and ensure the efficacy and safety of medical devices (1-3,6).

Primarily, manufacturers of medical devices were required to verify the state of the art of their existing products on the market to fill gaps resulting from incomplete technical and clinical data characterizing the device. Even more so for newly designed medical devices, the main activity was understanding how to apply the MDR to enable the CE marking of the product.

Received: September 13, 2024

Accepted: September 23, 2024

Published online: September 27, 2024

Corresponding author:

Fabio di Bello

email: fdibello@wiley.com



The requirements dictated by Regulation 2017/745 have been raised to such an extent that they sometimes necessitate a new classification of the device based on rules and risk classes, a new drafting of technical documentation to fully meet Annex II and Annex III of the MDR, and an adequacy check of the clinical evaluation of the device, often resulting in substantial revision due to a lack of performance, safety, and benefit-risk evidence and data. This includes risk analysis, usability of the device, and post-market surveillance process that must be actively conducted on the market by the manufacturer to verify whether the device achieves the intended use defined (1-7).

This significant effort, multiplied by the number of medical devices in the manufacturer's portfolio, has a strong impact in terms of time, resources, and consequently money, especially for small and medium-sized enterprises (SMEs) with limited investment capacity.

There is no doubt that the acquisition of skills, whether through internal resources or external qualified experts, is a source of optimization. Being competent, aware, and having high-level expertise improves timelines and makes processes, including the CE marking of a medical device, more linear and logical, thus shorter in reaching the set goal.

Certainly, other methods, tools, and resources can complement the manufacturer or stakeholders in the field to facilitate the market placing or maintenance of a medical device. New methods are under evaluation and study in terms of applicability.

AI and regulatory affairs: a synergistic approach

Faced with the complexity of MDR requirements, AI, particularly LLMs, can play a role in supporting the implementation of regulatory processes by enhancing their efficiency and compliance wherever possible (8).

The main activities required from the manufacturer for the market placing of a medical device can be identified as follows:

1. Drafting the technical documentation of the medical device: the generation and review of technical documentation can be time-consuming (1). ChatGPT could assist in drafting detailed descriptions of devices, risk management plans, general safety and performance requirements checklist, and technical reports (8).

2. Generating risk analysis of the device (1): LLMs could support manufacturers in identifying risks associated with the medical device and in pinpointing risk mitigation measures (8).
3. Drafting and approval of the clinical evaluation of the medical device (2,4,5): LLMs could aid in collecting clinical data from scientific literature to generate clinical evaluation reports. They could summarize findings and highlight key points (8).
4. Conducting usability verification of the medical device (7): ChatGPT could generate a usability test based on precise prompts that direct it to evaluate the specific use of the medical device (8).
5. Implementation of post-market surveillance processes (1,6): LLMs could assist in creating survey questionnaires as a method for collecting efficacy and safety data on the medical device directly from market users (8).

Tests have been conducted to evaluate the use of AI tools (ChatGPT, LLMs) in some of the aforementioned regulatory activities to assess their ability to function as regulatory expertise, support it, or, conversely, where they may fail to provide satisfactory performance.

The LLMs: what ChatGPT is and how it works

ChatGPT is an advanced language model developed by OpenAI, capable of understanding and generating natural text, facilitating many activities traditionally performed by specialists. ChatGPT is based on the Generative Pre-trained Transformer (GPT), a class of language models that uses deep neural networks to understand and generate text (9). The power of GPT lies in its architecture, which leverages language transformations in geometry and vector calculation to process information efficiently and flexibly (Fig. 1).

Figure 1 illustrates the basis of GPT's functioning: the ability to model natural language into geometric representations. Each word or phrase is converted into vectors, that is, points in a multidimensional space that capture the meaning and relationships between terms. This process, known as embedding, allows the model to manipulate and analyze language mathematically (Fig. 2). For example, words with similar meanings tend to be close in vector space, while words with different meanings are further apart. This approach enables GPT to understand the context and nuances of human language, improving the precision of generated responses.

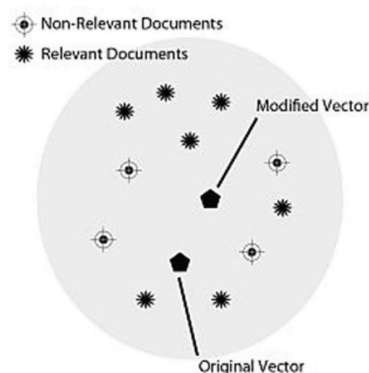
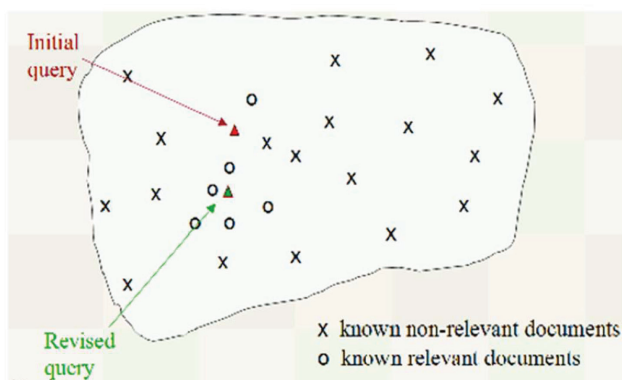


FIGURE 1 - Example of conversion of text into vectors in space.

INPUT EMBEDDINGS AND POSITIONAL ENCODINGS (2)

FIGURE 2 - Example of input embedding and positional encoding for a sentence.

- A small example:

Input:	He is happy!			
Words in vocabulary:	He_	is_	happy_	!
One-hot encodings:	t_1	t_2	t_3	t_4
Positional one-hot:	$p_1 = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \end{bmatrix}$	$p_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ \vdots \end{bmatrix}$	$p_3 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \end{bmatrix}$	$p_4 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \end{bmatrix}$

- Input embeddings (vectors), $i = 1, 2, 3, 4$:

$$x_i = \underbrace{E t_i}_{\text{Word embedding}} + \underbrace{P p_i}_{\text{Positional encoding}}$$

The attention mechanism

A key component of GPT is the attention mechanism: it allows the model to focus on specific parts of the input text while generating a response. Attention helps identify and prioritize relevant information, enhancing the coherence and relevance of responses. The mechanism operates through a series of weights that determine the importance of each word relative to others. These weights are dynamically calculated during text processing, allowing GPT to adapt to different situations and linguistic contexts (Fig. 3). Figure 3 shows the SoftMax function, which underpins the mathematical encoding mechanism of attention.

As shown in Figure 3, Self-Attention is a fundamental mechanism in Transformer models that allows the model to weigh the importance of each word in a sequence relative to the others during natural language processing. Here is a brief explanation of the vectors involved:

1. **Input embedding:** each word in the sequence is represented by an embedding vector, which is a numerical representation of the word.
2. **Query (Q), Key (K), and Value (V) vectors:** for each word, three distinct vectors are created:
 - **Query (Q):** represents the word from which the “question” originates to assess its importance relative to the other words.
 - **Key (K):** describes the importance of a word relative to the others, acting as a “key” that will be compared with the query.
 - **Value (V):** contains the information that will be weighted and combined, representing the actual information to be extracted.
3. **Attention calculation:** to calculate how important a word is compared to the others, the dot product between the Query and Key vectors is computed. This value is then normalized (usually with a SoftMax function) to produce weights.

SELF-ATTENTION: VECTOR DESCRIPTION

FIGURE 3 - Self attention mechanism and Softmax function calculation.

- Let n : # words in sentence, d : length of x_i .

Self-attention: vector notation

- For all $i \in \{1, 2, \dots, n\}$:

Query:	$q_i = W_Q x_i$,
Keys:	$k_i = W_K x_i$,
Values:	$v_i = W_V x_i$.
- For all $i, j \in \{1, 2, \dots, n\}$:

$$Z_{ji} = k_j^T q_i / \sqrt{d}.$$
- For all $i \in \{1, 2, \dots, n\}$:

Weights:	$[W_{1i}, W_{2i}, \dots, W_{ni}] = \text{softmax}(Z_{1i}, Z_{2i}, \dots, Z_{ni})$
New embedding:	$y_i = \sum_{j=1}^n v_j W_{ji}.$



4. **Application of weights:** the calculated weights are used to combine the Value vectors, giving more importance to the words considered more relevant according to the weights.
5. **Final output:** the result of the process is a new vector for each word, representing a weighted combination of the other words in the context.

The self-attention mechanism allows the model to capture complex and dynamic relationships between words in a sequence, enhancing context understanding compared to other traditional methods (9,10).

Differences from rule-based systems

Old natural language processing systems were based on predefined rules manually created by developers. These systems worked well for specific tasks but were rigid and difficult to adapt to new contexts. The rules needed continuous updating and expansion to handle new scenarios, requiring significant human effort.

In contrast, ChatGPT uses machine learning to extract knowledge from large amounts of textual data. This approach allows the model to generalize better and manage a variety of tasks without the need for continuous manual intervention (10). The flexibility and continuous learning capability of GPT make it possible to support many activities in regulatory affairs, ranging from document drafting to clinical data research and analysis.

Token consumption: optimization, limits, and methods

One of the crucial aspects of using ChatGPT is managing token consumption. Each request to GPT is processed based on a number of tokens, where a token can be a character, a word, or part of a word. GPT models have a maximum token limit they can handle in a single request, usually ranging from 2048 to 4096 tokens.

When processing large volumes of documents, the token limit can become a significant issue. If the text exceeds the token limit, responses may be partial or incomplete.

There are various methods to optimize token consumption and mitigate associated problems. Some of these include:

1. **Text segmentation:** Divide the document into smaller segments that fall within the token limit. Each segment can be processed separately and then combined to obtain the complete response.
2. **Optimized prompting:** Create more concise and specific prompts to reduce the number of tokens used in the request. This requires strategic formulation of questions to maximize efficiency.
3. **Iteration and synthesis:** Use partial responses to iteratively build a complete answer. This method involves requesting multiple successive responses and synthesizing the obtained information.
4. **Using more advanced models:** Adopt newer and more advanced versions of GPT models that may have a higher token capacity or better processing efficiency.

Methodology for evaluating ChatGPT

To assess the comprehensiveness and reliability of LLMs like ChatGPT in processes, it is essential to use a structured and rigorous methodology. This approach involves comparing the outputs generated by ChatGPT with those produced by industry experts in selected activities.

1. Definition of objectives

Before starting the tests, it is crucial to clearly define the evaluation objectives:

- Determine the accuracy of ChatGPT's responses.
- Assess the comprehensiveness of the information provided.
- Measure the coherence and relevance of the outputs against industry standards.

2. Selection of activities to be performed

Identify the specific activities to be tested for the evaluation.

3. Development of prompts

Create detailed and specific prompts to guide ChatGPT in generating outputs. Prompts should be formulated to obtain complete and relevant responses.

4. Collection of outputs

Use the developed prompts to generate outputs from ChatGPT. Simultaneously, request a group of industry experts to produce outputs for the same activities. Ensure that the experts have extensive experience and knowledge in the field of interest.

5. Evaluation criteria

Establish clear and objective criteria for evaluating the outputs. Suggested criteria include:

- Accuracy: check if the information provided is correct and error-free.
- Comprehensiveness: assess if the output covers all aspects required by the prompt.
- Coherence: measure the logical coherence of the responses.
- Relevance: verify if the information is pertinent and useful for the objective of the activity.
- Clarity: ensure that the output is clear and understandable.

6. Comparison and analysis

Compare the outputs generated by ChatGPT with those produced by experts using the established evaluation criteria. This comparison can be conducted in two phases:

- Phase 1: Individual Evaluation
Each output is independently evaluated by a team of reviewers.
- Phase 2: Comparative Analysis
Compare the evaluations to identify differences between ChatGPT and the experts. This includes identifying areas where ChatGPT excels and areas where it could improve, or conversely, where it may be lacking in comprehensiveness.

7. Discussion of results

Analyze the comparison results to draw conclusions about the effectiveness of ChatGPT: discuss the strengths and



weaknesses identified, as well as possible implications for the future use of ChatGPT in the application field. Also, consider suggestions for improving prompts and optimizing token usage.

Training and optimization

Based on the results, develop a training program for users that includes:

- Best practices for creating effective prompts.
- Strategies to optimize token consumption.
- Practical examples and case studies to illustrate the use of ChatGPT in regulatory processes.

Prompt engineering and output quality

Prompt engineering, or the art of creating precise and detailed input requests for language models like ChatGPT, is a crucial element that directly impacts the quality of the generated outputs. Good prompt engineering can make the difference between a vague, irrelevant output and a precise, useful response. Below are the fundamental principles of prompt engineering and how it can be optimized to improve output quality.

Fundamental principles of prompt engineering

1. Clarity and specificity
 - Prompts must be clear and specific. A well-defined prompt helps the model understand exactly what is being requested. For example, instead of asking, "Describe the medical device," a more specific prompt might be, "Describe the main features and clinical applications of the new medical device XYZ."
2. Appropriate context
 - Providing the appropriate context is essential for obtaining relevant responses. A prompt that includes context helps the model in narrowing down the possible answers. For example, "Describe the safety features and emergency protocols for the medical device XYZ used in hospital settings."
3. Structure and formatting
 - Good structure and formatting of the prompt can significantly improve the quality of responses. It is advisable to use bullet points, numbered lists, or separate paragraphs for different sections of the request. For example: "Generate a usability test report for the medical device XYZ that includes:
 1. Test Objective
 2. Methodology
 3. Key Results
 4. Recommendations"
4. Examples of responses
 - Providing examples of desired responses can help the model better understand the expected type of output. For example: "Create a questionnaire for the usability of a new medical device." Here is an example of output:

"The information on the packaging (device name, purpose, warnings) is:

- Very clear
- Clear
- Somewhat clear
- Not clear at all"

Constraints and guidelines

- Setting specific constraints and guidelines can improve the accuracy of responses. For example, if concise answers are required, specify this clearly in the prompt. "Provide a brief description (maximum 150 words) of the main features of the medical device XYZ."

Optimization of prompts for token consumption

Optimizing token consumption is a critical aspect, especially when dealing with large volumes of documents. Here are some strategies to optimize prompts:

1. **Conciseness**
 - Avoid unnecessary words and keep the prompt as concise as possible without sacrificing clarity. For example, instead of saying, "Could you please provide me with a detailed description of...," use "Describe in detail..."
2. **Focus**
 - Focus on key points and limit requests to a specific topic to reduce the number of tokens. For example, divide a complex prompt into multiple targeted chats.
3. **Removal of unnecessary information**
 - Eliminate redundant or unnecessary information that does not add value to the request. For example, avoid long introductions or preliminary explanations.

Example of prompt before optimization

"Hello, I need your help to create a detailed questionnaire that we can use to gather feedback from users about the new medical device we have recently developed. Could you include questions related to ease of use, perceived effectiveness, and any suggestions for improvements? Thank you so much!"

Example of prompt after optimization

"Create a questionnaire to gather feedback on the new medical device XYZ. Include questions on:

1. Ease of use
2. Perceived effectiveness
3. Suggestions for improvements"

Evaluation of output quality

To evaluate the quality of outputs generated by optimized prompts, it is important to use the following criteria:

1. Relevance: Is the output relevant to the request?
2. Completeness: Does the output cover all required aspects?

3. Clarity: Is the output clear and understandable?
4. Accuracy: Is the output correct and free of errors?
5. Comprehensiveness: Does the output provide an exhaustive answer?

AI applied to regulatory affairs: two examples based on MDR requirements

Survey

With the entry into force of Regulation 2017/745, manufacturers have been required to verify the availability and evaluate the quality of clinical evidence, and therefore clinical data, on their medical device to demonstrate its effectiveness and safety.

From an analysis of evidence, particularly in terms of quantity and quality, there is often a need to collect new clinical data on the device. It is known that the Regulation mandates clinical investigations for class III medical devices and implantable devices, except in some specific cases. The same requirement applies to innovative devices not yet on the market. Once these devices are marketed, as well as for legacy medical devices, that is, those already CE marked and thus commercially available, manufacturers can utilize post-market surveillance (PMS) processes to collect evidence and clinical data different from a clinical investigation, such as surveys. A survey is a questionnaire given to the medical device user, including patients, distributors, or healthcare professionals (doctors, pharmacists, etc.) who respectively use, distribute, or prescribe the medical device, to gather responses on the device's performance and safety (1,3,6).

A survey developed and distributed to collect clinical evidence on a substance-based medical device, specifically a gynecological cream with a barrier effect that helps restore the physiological pH of the vagina and allows the recovery of optimal conditions for the proliferation of natural lactobacilli, is one of the case studies used to apply AI to the regulatory requirement of PMS.

The survey, created by leveraging regulatory skills along with clinical and statistical expertise, begins by asking the medical device user about their age and the circumstances that led to the development of the vaginal condition. The medical device is used to alleviate signs and symptoms typically present in these circumstances or to prevent recurrent vaginal infections.

To gather data to evaluate the performance of the gynecological cream, the survey asks users to select the symptoms present, particularly the most persistent ones, assigning an intensity score from absent to very severe, both before and after using the medical device. This way, evidence of any improvements obtained with the therapy is collected.

Additionally, the survey asks whether using the device as a preventive treatment has led to a reduction in episodes of recurrent vaginal infections. To collect safety data on the device, the survey asks users if any undesirable effects or adverse reactions occurred after using the vaginal cream. If so, they are asked to specify which ones.

The survey concludes by asking for an overall judgment on the use of the medical device and whether the cream should

be recommended to others with a similar vaginal condition. The data collected through the survey were analyzed and processed by statistical methodology experts to obtain objective data on the device's performance and safety, which are statistically significant.

After the design, execution, and finalization, including statistical analysis, of the survey that meets regulatory requirements, the case study continued with testing the generation using AI. The AI was given the prompt for a survey questionnaire to collect performance and safety data on the medical device, specifically a gynecological cream for restoring vaginal physiological conditions and preventing recurrent infections.

Prompt

"Write a complete survey that aims at collecting all necessary information regarding safety and performance for patients using a medical device such as a vaginal cream according to its intended use, that is, a gynecological cream with a barrier effect that helps restore the physiological pH of the vagina and allows the recovery of optimal conditions for the proliferation of natural lactobacilli. The survey needs to report an evaluation of the efficacy of the medical device in treating signs and symptoms before and after the application of the medical device."

The survey questionnaire generated by ChatGPT begins by asking the user of the medical device about their age and general health conditions. Then, it requests information on which symptoms and their intensity the patient experienced before and after using the gynecological cream, as well as any manifestation of adverse events or new symptoms.

The survey concludes with a satisfaction judgment on the effectiveness of the medical device and whether it should be recommended to others. It is evident that AI was able to support the generation of a survey for the device of interest, covering most of the effectiveness and safety topics required for collecting clinical data on the medical device in the PMS process.

However, there is a lack of quantitative characterization of the severity level of the symptoms addressed by the cream, as ChatGPT provides, in this case, a descriptive-qualitative severity attribution of the symptoms based on a single prompt (Fig. 4), thus not allowing for statistical analysis of the collected data.

Regarding the safety questions, ChatGPT correctly suggests that the user should indicate any adverse events or new symptoms that may have occurred during or after treatment with the gynecological cream (Fig. 5).

Based on the material produced, the manufacturer of the medical device must review the survey suggested by AI through a detailed literary and statistical analysis to make the questionnaire suitable for generating the expected clinical performance and safety data. The AI output can, therefore, be given an overall rating of "Good" (Fig. 6), considering that in terms of relevance, it is pertinent to the request; in terms of completeness, it lacks some aspects as mentioned above, but it is clear, understandable, and sufficiently comprehensive.

Section 2: Baseline Symptoms Before Using the Cream

5. Please indicate the severity of the following symptoms before using the cream:

Symptom	None	Mild	Moderate	Severe
Vaginal itching	[]	[]	[]	[]
Vaginal dryness	[]	[]	[]	[]
Unpleasant odor	[]	[]	[]	[]
Abnormal discharge	[]	[]	[]	[]
Burning sensation	[]	[]	[]	[]
Pain during intercourse	[]	[]	[]	[]
Vaginal irritation/redness	[]	[]	[]	[]

FIGURE 4 - Output of ChatGPT on the survey question regarding symptoms and their relative intensity before the use of the medical device.

Section 5: Safety and Tolerability

13. Did you experience any adverse effects while using the cream?

- No
- Yes, please specify: _____

14. Did you notice any new symptoms after using the cream?

- No
- Yes, please specify: _____

FIGURE 5 - Output of ChatGPT on the survey question regarding safety elements.



FIGURE 6 - Evaluation Dashboard of ChatGPT’s output related to the case study on generating a survey for the medical device gynecological cream.

Usability

With the MDR, usability has become an essential requirement for obtaining CE marking of a medical device. The manufacturer must ensure that the device is effective and safe, and that the risks associated with its use are acceptable when compared to clinical benefits. The manufacturer must assess potential risks and errors that may occur during the intended use of the medical device and reasonably foreseeable misuse. For this reason, usability, which aims to protect the patient, has become an important element whose application allows for easy and appropriate use of the product in terms of user interface and confirmation of the effectiveness of labeling concerning readability and comprehension.

Based on the current state of the art, usability is governed by the IEC 62366 Standard “Application of usability engineering to medical devices,” which states that the manufacturer’s definition of usability engineering leads to the establishment of requirements that, if correctly implemented, can increase the likelihood that users will use the device without errors.

To evaluate, analyze, and improve the usability of the medical device, the manufacturer performs a usability test, which consists of a series of questions directed at the user about the ease of use of the product based on the provided instructions for use (IFU) (1,7).

A usability test developed and submitted to users of a medical device, such as a polyurethane breast implant, is one of the case studies used to apply AI to the regulatory usability requirement of a medical device.

The breast implant acts as a temporary replacement for removed tissue and supports the growth of autologous tissue in patients. The device, intended for use in adult female subjects, is used in patients who wish to undergo conservative and reconstructive breast surgery to restore the natural appearance of the breast.

The device is intended for use by qualified medical-surgical personnel who are provided with a usability questionnaire. The questionnaire starts by asking about the clarity of consulting the package labeling, as well as the ease of opening, and continues by investigating the convenience and ease of extraction from the packaging and hydration of the



device. It includes questions on the usability of the breast implant during surgery in terms of positioning, securing, and covering the device, as well as during potential removal or explant.

The questionnaire includes a section dedicated to collecting feedback on the clarity of the information provided by the manufacturer to the user regarding packaging and sterilization, materiovigilance, storage, disposal, warnings, precautions, adverse effects, residual risks, and complaints.

The questionnaire concludes with a request for an overall satisfaction rating on the clarity of the IFU and suggestions for their improvement.

Following the creation of the usability questionnaire that meets regulatory requirements, the case study continued with the generation using AI, which was given the prompt to develop a usability test for a breast implant.

Prompt (1st)

“I am attaching the file, which is the IFU of a medical device. Can you write a usability questionnaire, that is, a series of questions that allow us to evaluate the likelihood of human error or misuse of the device due to a lack of clarity in the IFU or difficulty in using the device according to the instructions provided by the manufacturer?”

To provide ChatGPT with adequate context to guide the generation process, the IFU document of the device was attached as a knowledge element to the prompt, requesting the creation of a usability questionnaire.

It is essential to share the IFU with the AI, considering that the objective of the usability test is to verify the clarity and comprehension of the instructions provided to the user of the specific device, in order to revise them if these lead to errors and, consequently, misuse during the test.

The usability questionnaire generated by ChatGPT remains generic without delving into the expected specifics of the medical device’s use. It formulates questions on the clarity and completeness of the instructions (Fig. 7), as well as on the ease of use of the device, without asking the user to effectively verify the feasibility, in a clear and understandable manner, of all the steps described in the IFU of the device.

The AI suggests additional questions, including the frequency of potential errors, the presence or absence of a troubleshooting section in the instructions, and an overall satisfaction rating.

Therefore, in response to generic and unfocused answers, it was necessary to specify the need with a second prompt.

Prompt (2nd)

“Can you write the questionnaire with a more specific approach, that is, include questions that follow the step-by-step use of the device to objectively determine if the IFU are generally clear enough to prevent misuse?”

In response to this prompt, ChatGPT was able to pose questions related to the preparation for use, including the identification of all device and packaging components, and aspects of the actual use of the device, such as the clarity of each step described in the instructions and the ease of execution of the main operation intended with the device (Fig. 8). The general usability evaluation questions and possible improvement suggestions remain the same as those from the first prompt.

The inclusion of the second prompt resulted in the loss of some responses obtained with the first prompt and the introduction of new ones. Even if the integration of the two outputs were considered, the expected result would not be

FIGURE 7 - Output of ChatGPT as a question from the usability test after the 1st prompt.

Section 1: Understanding the Instructions

1. Clarity of Instructions

- Are the instructions provided with the device clear and easy to understand?
 - Strongly Agree
 - Agree
 - Neutral
 - Disagree
 - Strongly Disagree

2. Completeness of Instructions

- Do the instructions cover all the necessary aspects for the correct use of the device?
 - Yes, completely
 - Partially
 - No, not completely



Section 2: Effective Use of the Device

3. Following Step-by-Step Instructions

- "While following the step-by-step instructions, do you find that each step is clear and straightforward?"
 - Always clear
 - Generally clear
 - Sometimes confusing
 - Often confusing
- What could be improved in the confusing steps?

4. Managing Settings

- "Are the instructions for configuring the device settings understandable and easy to follow?"
 - Yes
 - No
- Which settings were difficult to configure?

5. Operation Execution

- "Can you easily perform the main operation of the device by following the instructions?"
 - Very easily
 - With some difficulty
 - With great difficulty
- Describe the difficulties encountered during this phase.

achieved, namely usability that is compliant and comprehensive according to regulatory requirements.

It was decided to continue querying ChatGPT by providing additional knowledge, specifically an explanation from a regulatory expert on what a usability test for a medical device is and its purpose.

Prompt (3rd)

"Please be much more specific and detailed and delve into the individual functionalities of the device. Before placing the device on the market, the medical device manufacturer must ensure that the IFU provided with the device are clear to the user. To do this, the manufacturer subjects the device to a test by selecting 15 volunteers, who are the actual users of the device. These can be ordinary people or professionals in the case of devices that can only be used by them. Performing a usability test means providing the user with both the device's IFU or the user manual, as it is provided when the device is marketed, and a questionnaire that

must detail each step of using the device, from consulting the packaging, opening the packaging, setting up the device, using the device for its intended function, to storing the device, and performing maintenance if applicable. Therefore, when generating the questions, they must cover all phases, not simply asking the user if the described phase is clear, but whether that step described in the instructions is performed as described and achieves the expected result. For example, in the case of the device in question, it is indicated that the device must be rehydrated before use, and instructions are provided on how to proceed with this rehydration. It is necessary to ask the user if the steps indicated for rehydration are clear, simple, and, most importantly, allow the achievement of the final desired volume of the device. Therefore, the questionnaire questions should not only aim to ask if the IFU are understandable but whether the user's understanding is objective, meaning that the understanding is not based on subjectivity and user interpretation, but the result obtained by performing the step is objective for all users. Are you able to formulate a questionnaire that follows these

FIGURE 8 - Output of ChatGPT as a question from the usability test after the 2nd prompt.

guidelines I have provided? Use the attached file (IFU) as a reference."

Despite being provided with guidelines for designing a usability test, ChatGPT merely added questions to those already generated with the 2nd Prompt, focusing on the ease of opening the packaging and the rehydration phase of the

device, with or without achieving the desired final volume of the medical device (Fig. 9).

Therefore, the analysis of what ChatGPT produced, whether from a single prompt, a prompt supplemented with knowledge, or a combination of responses to individual prompts, leads to the conclusion that ChatGPT provides

Section 2: Opening the Packaging

3. Ease of Opening

- "Were the instructions for opening the packaging easy to follow?"
 - Yes
 - No
- If not, which part of the instructions was difficult to follow?

4. Condition of Contents

- "Was the content of the packaging in good condition and complete?"
 - Yes
 - No
- If not, what was missing or damaged?

Section 3: Device Preparation

5. Initial Preparation

- "Did you correctly follow the steps for the initial preparation of the device (as described in the instructions)?"
 - Yes
 - No
- If not, which step was unclear?

6. Device Rehydration

- "Are the instructions for rehydrating the device clear and easy to follow?"
 - Very clear
 - Clear
 - Somewhat unclear
 - Not clear at all
- "Did you achieve the desired volume after rehydration as indicated in the instructions?"
 - Yes
 - No
- If not, which part of the process did not work as expected?

FIGURE 9 - Output of ChatGPT as a question from the usability test after the 3rd prompt.



FIGURE 10 - Evaluation Dashboard of ChatGPT's output related to the case study on generating a usability questionnaire for the medical device breast implant.

insufficient support to regulatory affairs in this case (Fig. 10) in terms of relevance, completeness, clarity, accuracy, and comprehensiveness.

Conclusions

The introduction of ChatGPT in the management of regulatory affairs for medical devices represents a significant technological advancement. Thanks to its ability to understand and generate natural language, combined with a sophisticated architecture based on geometric transformations and attention mechanisms, ChatGPT offers a wide range of applications that can complement complex processes, improving operational efficiency and reducing the workload of human operators. This approach translates into support capabilities in regulatory compliance activities, document and report drafting, questionnaire and test creation, data analysis, and scientific information management, increasing productivity and reducing response times.

Challenges and optimization of token consumption

Despite significant advantages, managing token consumption represents a crucial challenge, especially in regulatory contexts where information can be complex and detailed. ChatGPT operates on a model based on token counting, where each word and punctuation mark contribute to the computational cost of generating responses. This can become an issue when long or detailed responses are required, risking reaching the token limits and thus obtaining incomplete responses.

Adopting optimization methods and specific training is therefore essential to fully exploit the potential of ChatGPT. Prompt engineering is fundamental in this context, as it determines the model's effectiveness in understanding and responding to requests. Well-designed prompts not only improve the quality of outputs but also optimize token consumption, reducing the risk of fragmented responses and enhancing the relevance of the provided information.

Continuous improvement through prompt engineering

The practice and refinement of prompt engineering techniques are iterative activities that enable increasingly precise and targeted responses in relevant contexts. Developing detailed prompts, analyzing generated outputs, and training users on how to effectively interact with ChatGPT are key steps to maximize the value of AI in regulatory workflows.

Using context-specific prompts and in-depth knowledge of the model allows requests to be calibrated to extract the system's full potential. For example, for a more technical query, it may be necessary to provide ChatGPT with basic information and context to ensure a comprehensive response, while in other situations, a direct and concise question may be sufficient to achieve the desired result.

Adapting interaction strategies

The case studies clearly show that interaction with ChatGPT must be adapted based on the topic to be developed and the task to be performed. The user is called upon to establish a symbiotic relationship with the AI, gradually understanding the logic of interaction and information exchange. This approach requires continuous commitment to refining interrogation techniques, with the goal of obtaining high-quality outputs and reducing operational times: a simple single prompt may suffice for some generic requests, while other situations may require a sequence of complex prompts, accompanied by detailed technical information, possibly drawn from experts in the field. This approach allows ChatGPT to operate more comprehensively, making the best use of the available information.

Evolution of the model and access to information

The effectiveness of integrating ChatGPT into regulatory processes is closely linked to the continuous evolution of the model, the availability of up-to-date information from the web, and the development of increasingly advanced releases and algorithms. The AI's access policies to informational databases, the expansion of its capabilities through integration with new data sources, and the continuous updating of its knowledge are crucial factors for maintaining high performance levels.

In conclusion, the use of ChatGPT in regulatory affairs for medical devices not only represents a powerful tool to support decision-making processes but also requires a strategic and adaptable approach from users. Continuous training, prompt optimization, and adaptation to technological evolutions are essential elements to maximize the benefits of this technology, enhancing operational effectiveness and ensuring a more efficient and responsive management of regulatory affairs.

Disclosures

Conflict of interest: All 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.

References

1. Regulation (EU) 2017/745 on medical device. [Online](#). Accessed September 2024.
2. IMDRF MDCE WG/N56 on Clinical Evaluation. Clinical Evaluation | International Medical Device Regulators Forum. [Online](#). Accessed September 2024.
3. IMDRF/GRRP WG/N47. Essential principles of safety and performance of medical devices and IVD medical devices. [Online](#). Accessed September 2024.
4. MEDDEV 2.1/3 Revision 3. [Online](#). Accessed September 2024.
5. MEDDEV 2.7/1 Revision 4. [Online](#). Accessed September 2024.
6. MDCG 2020-6. [Online](#). Accessed September 2024.
7. IEC 62366-1:2015 Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices. [Online](#). Accessed September 2024.
8. FDA – Good machine learning practice for medical device development: guiding principles. [Online](#). Accessed September 2024.
9. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. arXiv:1706.03762. [Online](#). Accessed September 2024.
10. Di Bello F Unraveling the Enigma: how can ChatGPT perform so well with language understanding, reasoning, and knowledge processing without having real knowledge or logic? AboutOpen, 2023;10(1):88-96. [CrossRef](#)

Hand hygiene for prevention and control of viral infections: the role of Amuchina Gel Xgerm

Claudio Cermelli¹, Elisabetta Blasi¹, Alessandra Capezzone de Joannon², Maria Ilaria Roselli³, Daniele Frollano³, Michela Procaccini³

¹Department of Surgical, Medical, Dental and Morphological Sciences with Interest in Transplant, Oncological and Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena - Italy

²Global R&D Angelini Pharma S.p.A, Ancona - Italy

³Angelini Pharma S.p.A, Rome - Italy

ABSTRACT

Introduction: Alcohol-based hand sanitizers are used in healthcare settings, but their efficacy against both enveloped and non-enveloped viruses requires further investigation.

Methods: In this study, viral suspensions composed by the test virus, an interfering substance, and the test product, were exposed to Amuchina Gel Xgerm (100 g of the product contains 74 g of ethanol 96%; Angelini Pharma S.p.A) at 80% dilution in water, according to the European Standard EN14476:2013+A2:2019 – quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area – for chemical disinfectants and antiseptics, in the presence of bovine serum albumin 0.3 g/L. The residual viral titers were measured.

Results: Sixty second exposures to the product determined a $\geq 4 \log_{10}$ reduction of virus titer in all cases. For adenovirus type 5, human coxsackievirus, herpesvirus 1 and influenza virus A H1N1, a $\geq 4 \log_{10}$ reduction of virus titer was obtained already after 30 s. Amuchina Gel Xgerm demonstrated effectiveness against seven virus families, including both enveloped and non-enveloped viruses.

Conclusion: Amuchina Gel Xgerm is a preventive measure against infection spread in healthcare and community settings, contributing to improved healthcare management.

Keywords: Alcohol-based hand sanitizer, Enveloped virus, Infection prevention, Non-enveloped virus

Introduction

The transmission of infectious agents via contaminated objects (fomites) such as surfaces and hands is a significant concern in public health. Fomites play a well-documented role in the spread of viral infections in both healthcare settings and the community (1). Fomites contribute to the transmission of pathogens such as Enteroviruses, Rotaviruses, and Adenoviruses (2). Respiratory viruses, such as Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and human Coronaviruses, can persist on fomites and the skin for periods of time up to a few days, facilitating transmission within the community (3).

Virus spreading is facilitated in contexts of overcrowding, social interaction, and close contact (2,3). Healthcare settings are central environments for viral transmission. Hospital

common areas such as waiting rooms, restrooms, and elevators are particularly critical points, due to the large number of individuals passing through them daily; even when standard, methodical cleaning techniques are applied, it is challenging to keep such areas (especially door handles, surfaces, etc.) appropriately sanitized and safe (4).

Cross-infections (such as patient-to-patient, personnel-to-patient, visitor-to-patient) co-acquired in healthcare environments can have serious consequences, given the high prevalence of vulnerable people, including elderly and immunocompromised subjects. In such environments, prevention of pathogen transmission remains the most efficient strategy, also considering the wide spread of (multi)drug resistant bacterial pathogens (5).

Viral pathogen transmission is highly likely in nurseries and schools due to close contact among children and inadequate hand and personal hygiene practices. The frequent social activities inside and outside schools may further favor overcrowding and microbial transmission (2,3). In addition, children are commonly a relevant unconscious vehicle of infectious agents toward vulnerable members of their families, further expanding the challenges in healthcare management. In these contexts, implementing effective infection prevention measures is crucial.

Received: December 13, 2024

Accepted: December 29, 2024

Published online: January 22, 2025

Corresponding author:

Claudio Cermelli

email: claudio.cermelli@unimore.it



Extensive literature documents that prevention of viral transmission is essential in all seasons. In temperate regions, the transmission of most respiratory viruses peaks during winter, when overcrowding and close contacts increase, given the time spent indoors. In contrast, some viruses, such as Adenoviruses, are transmitted throughout the year, whereas others, like non-rhinovirus Enteroviruses, may even peak during the summer months (6).

Emphasizing the central role of surface disinfection and proper hand hygiene is essential for significantly reducing the risk of viral infections and to control disease spreading (7). Indeed, it has been shown that children attending daycare centers experienced fewer respiratory and gastrointestinal issues when surfaces, such as the school buses and toys, are routinely disinfected (7). Accordingly, hygiene measures that are easy to implement, even in the absence of water and soap, are expected to significantly increase infection control with respect to viruses and other pathogens.

Ethanol at a concentration of 70–80% (v/v) is effective against various enveloped viruses, including SARS and MERS Coronaviruses, human and avian Influenza viruses, Human Herpesvirus 1 and 2, and Respiratory Syncytial Viruses (8). Ethanol is essential in hand sanitizers (rubs, gels, foams) in healthcare settings, and is listed by the WHO as an essential medicine, recommended at 80% (v/v) concentration. Due to its activity also against non-enveloped viruses, ethanol is a critical virucidal agent in hand antisepsis (9). Experimental studies using contaminated thumb- and fingertip pads demonstrated that samples exposed to ethanol gel (60%) showed significantly lower levels of virus infectivity compared to control samples. As a matter of fact, the infectivity titers were reduced by 3 to $>4 \log_{10}$ when compared to a reduction of $\leq 1 \log_{10}$ for the hard-water rinse (10).

Alcohol-based hand sanitizers are commonly used in hospital settings for hand hygiene, ensuring rapid, consistent, and effective disinfection. Their portability, ease of use, and widespread availability have made them popular among the general population. One of these products, the gel rub Amuchina Gel Xgerm (100 g of the product contains 74 g of ethanol 96%; Angelini Pharma S.p.A), is already certified as a disinfectant and antiseptic agent. This sanitizer has been shown to efficiently reduce SARS-CoV-2 virus titers below detectable limits ($\geq 4 \log_{10}$ reduction of viral recovery) after 30 and 60 seconds exposures, as assessed by standard suspension tests (11). Given the widespread use of hand sanitizers and their significant impact on public health for prevention of viral spreading, an in-depth knowledge about the spectrum of their virucidal efficacy is crucial to implement their usage in a variety of settings, particularly those housing vulnerable people or where viral agents transmission is more likely to occur.

The present study aimed to establish *in vitro* the virucidal activity of Amuchina Gel Xgerm against a panel of enveloped and non-enveloped human viruses.

Materials and methods

The virucidal activity tests were performed according to the European Standard EN14476:2013+A2:2019 (12); the product was assessed at a final concentration of 80% (8ml

of the product + 1 ml of viral suspension + 1 ml of interfering substance), in the presence of 0.3 g/L of bovine serum albumin as interfering substance – an organic material that might be present in environments where the virucidal agent is used, mimicking real-world conditions – (12), for either 30 or 60 s, at $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. The non-enveloped viruses tested included Adenovirus type 5, Rotavirus A, and human Coxsackievirus B5. The enveloped viruses included Influenza A (H3N2 and H1N1), Respiratory Syncytial Virus, and human Herpesvirus 1. After exposure time, the test mixture was filtered using MicrospinTM S 400 HR columns and then subjected to the following procedures: a) eight 10-fold serial dilutions with a cold Minimum Essential Medium Eagle (MEM) + 2% fetal calf serum (FCS) were set up, each incubated with cells at 37°C for 5-7 days to quantify the cytopathic effect; b) if the product showed residual cytotoxicity on the cell line at the tested concentrations, then the large volume plating (LVP) method was used instead, at 80% concentration. The 50% tissue culture infectious dose (TCID₅₀) per ml value was calculated by the Spearman–Kärber method and converted to \log_{10} of TCID₅₀ (11). All the tests were performed with the appropriate controls in accordance with the European Standard EN14476:2013+A2:2019 (12).

Results

The viral strains tested, the TCID₅₀ viral load recovery values, and the corresponding reduction after exposure to Amuchina Gel Xgerm are shown in Table I. As established by the European Protocol (12), viral titer reduction values $\geq 4 \log_{10}$ denote a complete inactivation of the virus. For all the tested viral pathogens, a 60 s treatment with the sanitizer reduced viral titers to undetectable levels, achieving a $\geq 4 \log_{10}$ reduction in viral recovery (Table I). In particular, a $\geq 4 \log_{10}$ reduction was observed already after 30 s of exposure when the product was tested against Coxsackievirus B5, Influenza virus (H1N1), Adenovirus type 5, and human Herpesvirus 1. The data from this study that the Amuchina Gel Xgerm passed the virucidal efficacy suspension test, for both enveloped and non-enveloped pathogens. These findings are in line with recent results observed against SARS-CoV-2 (11). The virucidal effects of Amuchina Gel Xgerm against non-enveloped viruses deserve special consideration, since such viruses are known to be significantly less susceptible to ethanol than the enveloped ones (13). The control test results are shown in Table II: all the controls resulted valid.

Discussion

The present data support the notion that the use of hand sanitizers may effectively disrupt the virus transmission chain, thereby reducing the risk of potential disease spread in different contexts, including hospital and healthcare settings, public institutions such as schools, and social gatherings like parties, concerts and summer camps. Amuchina Gel Xgerm is easy to use, making it an effective alternative when soap and water are not immediately available, providing sanitization against a broad range of viral particles (6).

The preventive use of hand sanitizers not only represents a first line of defense against the initial infection but also



TABLE 1 - Viral load before and after Amuchina Gel Xgerm treatment

Type of infection caused	Virus [strain]	Exposure time (s)	Input load virus titer (\log_{10} TCID ₅₀)	Ouput load virus titer (\log_{10} TCID ₅₀)	Reduction (\log_{10} TCID ₅₀)
<i>Non-enveloped</i>					
Respiratory infections	Adenovirus type 5 [Adenoid, 75 ATCC VR-5]	30	6.63 ± 0.00	2.5 ± 0.00	> 4.00 ± 0.00
Other infections	Rotavirus A [HumanG8P10, RVB-1221 FLI]	60	6.17 ± 0.40	≤ 1.33 ± 0.00	≥ 5.50 ± 0.40
	Human Coxsackievirus B5 [ATCC VR-185]	30	5.50 ± 0.00	≤ 1.03 ± 0.00	≥ 5.47 ± 0.00
<i>Enveloped</i>					
Respiratory infections	Influenza A/swine/Iowa/15/30 virus (H1N1) [ATCC-VR-1683]	30	6.63 ± 0.00	2.50 ± 0.00	> 4.00 ± 0.00
	Influenza A/Hong Kong/8/68 virus, (H3N2), TC adapted [ATCC VR-1679]	60	6.50 ± 0.00	≤ 1.03 ± 0.00	≥ 5.47 ± 0.00
	Human Respiratory Syncytial Virus [ATCC VR-26]	60	4.50 ± 0.00	≤ 1.33 ± 0.00	≥ 4.17 ± 0.00
Other infections	Human Herpesvirus 1 [ATCC VR-733]	30	7.50 ± 0.00	≤ 3.50 ± 0.00	≥ 4.00 ± 0.00

TDID₅₀ was calculated using Spearman - Kaber method: $TDI_{50} = V - [(S/100-0.5) \times D]$, where: V = negative log of the highest virus concentration tested; S = sum of the % affected wells at each concentration; D = log of dilution.

The indicated values are the mean ± standard error of 6 replicate samples.

TABLE 2 - Results of the control assays, performed according to the EU protocol

Type of infection	Virus [strain]	Cel line [source]	Test method	Sample	Cell susceptibility			Efficacy of suppression	
					Virus titer [#] \log_{10} TCID ₅₀	Virus titer [#] \log_{10} TCID ₅₀	Result*	Virus titer [#] \log_{10} TCID ₅₀	Result*
<i>Non-enveloped</i>									
Respiratory infections	Adenovirus type 5 [Adenoid, 75 ATCC VR-5]	HeLa [ATCC CCL-2]	Filtration	80% PBS	6.63 ± 0.00	6.89 ± 0.00	0.00	6.38 ± 0.00	0.13
						6.89 ± 0.00	–	–	–
Other infections	Rotavirus A [HumanG8P10, RVB-1221 FLI]	MA-104 [CCLV-RIE 142]	Filtration and LVP	80% PBS	6.17 ± 0.40	6.00 ± 0.45	0.33	5.67 ± 0.35	0.50
						6.33 ± 0.35	–	–	–
	Human Coxsackievirus B5 [ATCC VR-185]	LLC-MK2 [CCLV-RIE 1418]	Filtration and LVP	80% PBS	5.50 ± 0.00	5.33 ± 0.35	0.33	5.33 ± 0.35	0.17
						5.67 ± 0.35	–	–	–
<i>Enveloped</i>									
Respiratory infections	Influenza A/swine/Iowa/15/30 virus (H1N1) [ATCC-VR-1683]	LLC-MK2 [ATCC CCL-7.1]	Filtration	80% PBS	6.63 ± 0.00	6.00 ± 0.00	0.625	6.50 ± 0.00	0.00
						6.63 ± 0.00	–	–	–
						6.50 ± 0.00	0.83	6.00 ± 0.45	0.50
	Influenza A/Hong Kong/8/68 virus (H3N2), TC adapted [ATCC VR-1679]	MDCK [ATCC CCL-34]	LVP	80% PBS	6.50 ± 0.00	7.33 ± 0.35	–	–	–
	Human Respiratory Syncytial Virus [ATCC VR-26]	Hep-2 [ATCC CCL-23]	Filtration and LVP	80% PBS	4.50 ± 0.00	4.33 ± 0.35	0.17	4.17 ± 0.40	0.33
						4.50 ± 0.00	–	–	–
Other infections	Human Herpesvirus 1 [ATCC VR-733]	VERO [ATCC CCL-81]	Filtration	80% PBS	7.50 ± 0.00	7.17 ± 0.40	0.50	7.33 ± 0.37	0.17
						7.67 ± 0.35	–	–	–

[#]Mean ± standard error of 6 replicate samples.

*Viral interference control (\log_{10} titer difference): test is acceptable if the titer difference between the neutralized test product-treated and PBS-treated cellular monolayers is ≤1.0 \log_{10} in the viral interference control.

PBS: Phosphate-buffered saline; TCID50: 50% tissue culture infective dose; LVP: large volume plating

plays a crucial role in mitigating the risk of multiple infections (14). Vulnerable and immunocompromised individuals face an increased risk of severe outcomes, especially when concomitant infections may simultaneously occur, further complicating the initial illness (15,16). As a result, the clinical condition can deteriorate, making treatment and recovery more challenging.

Integrating hand hygiene practices into daily routines and public health strategies can be useful for protecting vulnerable populations and minimizing the overall impact of infectious diseases in our complex and dynamic society. Increasing awareness of the efficacy of the use of hand sanitizers through sensitizing campaigns will likely benefit the healthcare system, not only as reduced access of people to hospitals but also as overall saving costs for the healthcare system.

The hereabove demonstrated broad-spectrum virucidal activity of the alcohol-based hand sanitizer Amuchina Gel Xgerm, strongly supports its usage in environments where the risk of virus transmission is high, such as hospitals, schools, and public spaces. Different sets of investigations are needed to establish the efficacy of this gel against other pathogens, such as bacterial agents.

Amuchina Gel Xgerm has been assessed using an *in vitro* suspension assay, a standard method for testing virucidal activity, in accordance with European Standard EN14476:2013+A2:2019 criteria (12); interestingly, the products is effective, even in the presence of an interfering substance, such as bovine serum albumin, that, according to the standard European protocol (12), mimics the real conditions on the field. In fact, in the environment, viruses are typically agglomerated with proteins and other biomolecules that influence their interactions with host cells. The inclusion of BSA in viral suspensions helps create a real-world environment by providing a matrix that mimics the biological fluids encountered during actual infections. This can affect how viruses attach to and enter host cells, which is critical for understanding their pathogenicity. The observed wide spectrum efficacy underlines the relevance of hand sanitizer in many different situations when there is a risk of viral pathogens spreading via fomites.

Limitations

The main limitation of the present work is that being an *in vitro* study, it does not address the efficacy of the product in real-world settings; variability in user application techniques and adherence to hand hygiene recommendations, as well as environmental factors such as temperature and humidity, which can affect virus persistence on surfaces, have not been taken into account.

Conclusions

Amuchina Gel Xgerm hand sanitizer exerts a broad spectrum virucidal activity *in vitro*, being effective against both enveloped and non-enveloped viruses.

Promoting hand hygiene practices can limit the spreading of viral infections within the general population and enhance the protection of the most vulnerable individuals in clinical settings.

Given the epidemiological importance of the transmission of viral pathogens in hospitals and in the community, these findings underscore the potential impact of this alcohol-based formulation that will positively impact public health by reducing the transmission of infectious diseases.

Disclosures

Financial support: Writing and editing assistance was provided by Health Publishing and Services Srl, with the helpful support of Corrado Minetti, PhD, and supported by an unconditioned grant from Angelini Pharma.

Conflict of interest: ACdJ, MIR, DF, and MP are full-time employees of Angelini Pharma S.p.A. CC and EB have nothing to disclose.

Author contribution: ACdJ, MIR, DF, and MP: conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work; drafting the work and revising it critically. CC and EB: interpretation of data for the work; drafting the work and revising it critically for important intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, CC, upon reasonable request.

References

- Stephens B, Azimi P, Thoemmes MS, Heidarinejad M, Allen JG, Gilbert JA. Microbial Exchange via Fomites and Implications for Human Health. *Curr Pollut Rep.* 2019;5(4):198-213. [CrossRef PubMed](#)
- Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2018;392(10142):175-186. [CrossRef PubMed](#)
- Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):528-545. [CrossRef PubMed](#)
- Cunningham B, O'Neill V, Devereux M, McGann D, O'Hora J. Use of a door handle disinfection system to reduce the risks associated with microbial loads on fomites in a healthcare setting. *J Hosp Infect.* 2022;130:104-107. [CrossRef PubMed](#)
- Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 2020;88(1):26-40. [CrossRef PubMed](#)
- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2020;7(1):83-101. [CrossRef PubMed](#)
- Boone SA, Gerba CP. Significance of fomites in the spread of respiratory and enteric viral disease. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(6):1687-1696. [CrossRef PubMed](#)
- Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *J Hosp Infect.* 2018;98(4):331-338. [CrossRef PubMed](#)
- Kramer A, Arvand M, Christiansen B, et al. Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis: memorandum from the alcohol-based hand rub (ABHR) Task Force, WHO Collaborating Centre on Patient Safety, and the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO), Robert Koch Institute, Berlin, Germany. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):93. [CrossRef PubMed](#)
- Sattar SA, Abebe M, Bueti AJ, Jampani H, Newman J, Hua S. Activity of an alcohol-based hand gel against human adeno-



- rhino-, and rotaviruses using the fingerpad method. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(8):516-519. [CrossRef PubMed](#)
11. de Joannon AC, Testa A, Falsetto N, Procaccini M, Ragni L. Amuchina Gel Xgerm hand rub in vitro virucidal activity against SARS-CoV-2. *Future Microbiol.* 2021;16(11):797-800. [CrossRef PubMed](#)
 12. EuropeanStandards. EN 14476:2013+A2:2019 Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of virucidal activity in the medical area. Test method and requirements (Phase 2/Step 1) n.d. [Online](#) (Accessed December 2024)
 13. Anderson CE, Tong J, Zambrana W, B Boehm A, K Wolfe M. Investigating the Efficacy of Various Handwashing Methods against Enveloped and Non-Enveloped Viruses. *Am J Trop Med Hyg.* 2023;108(4):820-828. [CrossRef PubMed](#)
 14. Vuppu S, Mishra T, Chinamgari A. Use of Hand Sanitizers in COVID-19 Prevention: A Comprehensive Overview. *Pharmacoepidemiology.* 2023;2(3):257-271. [CrossRef](#)
 15. Devi P, Khan A, Chattopadhyay P, et al. Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? *Front Microbiol.* 2021;12:664386. [CrossRef PubMed](#)
 16. Agrati C, Bartolini B, Bordoni V, et al. Emerging viral infections in immunocompromised patients: A great challenge to better define the role of immune response. *Front Immunol.* 2023;14:1147871. [CrossRef PubMed](#)

AboutOpen

www.aboutscience.eu

ISSN 2465-2628

