

Il burden economico e sociale della porpora trombotica trombocitopenica congenita (cTTP) in Italia

Filippo Rumi, Michele Basile, Eugenio Di Brino , Agostino Fortunato, Debora Antonini 

ALTEMS Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

The economic and social burden of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) in Italy

Background: Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) is a rare genetic disorder characterized by an abnormal clotting process leading to serious health complications such as thrombocytopenia and hemolytic anemia. Despite its clinical significance, the estimated broader economic and social impacts in Italy on patients and society remain underexplored.

Methods: A detailed questionnaire, developed and validated by a panel of cTTP experts, was distributed to healthcare professionals and patient associations to gather comprehensive data on the economic and social burden of cTTP in Italy. The study was focused on direct and indirect costs associated with the disease management of 15 patients with cTTP, as well as out-of-pocket expenses incurred by patients.

Results: The analysis revealed that of the 15 patients diagnosed with cTTP in Italy, 60% were adults aged 40-55 years. Productivity loss and diminished quality of life dominated the economic burden of cTTP, accounting for 81.05% of total costs. Direct medical costs, while substantial, represented a smaller portion of the overall financial impact. Additionally, out-of-pocket expenses, though constituting the smallest fraction, underscored the financial contributions made by patients towards their own care management.

Conclusion: The findings underscore the need for a multidisciplinary and holistic approach to cTTP management that extends beyond the clinical treatment. Addressing the economic and social implications of the disease is crucial for improving patient well-being and ensuring the sustainability of healthcare systems. The study advocates for increased awareness, research, and access to care for cTTP patients, highlighting the importance of comprehensive support networks to mitigate the disease's broader societal impacts, estimated to be around 2 million euro for 15 patients in 10 years.

Keywords: Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP), Economic burden, Healthcare costs, Patient well-being, Quality of life, Social impact

Introduzione

La porpora trombotica trombocitopenica (PTT) è una malattia rara caratterizzata da anemia emolitica, trombocitopenia severa e lesioni ischemiche a causa di trombi piastrinici microvascolari. La patologia è dovuta principalmente a una carenza di ADAMTS13, un enzima che scinde il fattore di von Willebrand; questa carenza può essere acquisita per via autoimmune o ereditaria come nel caso della PTT congenita (cTTP) (1,2). La maggior parte dei casi di PTT è causata da un meccanismo autoimmune, con una piccola percentuale

dovuta a una deficienza ereditaria di ADAMTS13 (3). La cTTP si manifesta tipicamente nell'infanzia o durante la gravidanza ed è estremamente rara, con un'incidenza che varia geograficamente. Le mutazioni genetiche responsabili della cTTP seguono un modello di ereditarietà autosomica recessivo, il che implica che entrambi i genitori devono essere portatori del gene mutato perché il bambino sviluppi la malattia (3-5). L'epidemiologia di cTTP mostra una bassa incidenza, con stime variabili nelle diverse popolazioni. In Francia e in Germania l'incidenza è di circa 1,5 casi per milione all'anno, negli Stati Uniti è di 2,99 casi per milione, con gli afroamericani che mostrano un rischio maggiore, e nel Regno Unito le stime indicano 6 casi per milione, anche se potrebbe trattarsi di una sovrastima (1). La PTT infantile rappresenta circa il 10% di tutti i casi e le donne hanno una probabilità di sviluppare la malattia da due a tre volte maggiore rispetto agli uomini. I sintomi della cTTP possono includere lividi e sanguinamento eccessivo, insufficienza renale, ictus e danni agli organi. Il trattamento della cTTP prevede l'infusione di prodotti ematici ricchi di ADAMTS13, come il plasma fresco congelato

Received: May 23, 2024

Accepted: September 30, 2024

Published online: October 28, 2024

Indirizzo per la corrispondenza:

Filippo Rumi

email: filippo.rumi@unicatt.it



(PFC), per reintegrare i livelli e prevenire le ricadute della malattia (6,7). Un approccio multidisciplinare, che coinvolge ematologi, nefrologi e altri specialisti, è essenziale per una corretta diagnosi e una gestione efficace della malattia e per migliorare la qualità di vita dei pazienti. La ricerca continua è cruciale per sviluppare terapie più mirate e migliorare le prospettive per coloro che sono affetti da cTTP (7,8).

Obiettivo

L'obiettivo di questo progetto di ricerca è caratterizzare in modo approfondito il burden clinico economico e sociale associato alla cTTP, al fine di fornire una visione completa degli impatti finanziari e delle sfide sociali affrontate complessivamente in Italia. Gli specifici obiettivi di ricerca includono:

- **Valutazione dei Costi Diretti e Indiretti:** analizzare i costi diretti legati alla gestione clinica della cTTP associati alle ospedalizzazioni e alle procedure diagnostiche. Valutare i costi indiretti, come quelli derivanti dalla perdita di produttività lavorativa, dalle assenze dal lavoro e dall'impatto sulla qualità della vita.
- **Indagine sull'Impatto Sociale:** esaminare gli effetti sociali della cTTP sulle famiglie e sulle reti di supporto dei pazienti andando a stimare le spese out-of-pocket sostenute dai pazienti e dalle loro famiglie.

Metodi

Per esaminare il burden economico e sociale della cTTP in Italia, è stato sviluppato e validato un questionario.

Lo sviluppo e la validazione del questionario volto a valutare il carico economico e sociale della cTTP in Italia sono stati condotti seguendo un approccio metodologico strutturato, conforme alle Linee Guida per la progettazione e la validazione dei questionari, come descritto da Boparai et al. (9).

Il processo è iniziato con una fase di background e concettualizzazione, dove gli Autori, esperti in economia sanitaria, hanno definito chiaramente gli obiettivi dello studio. Successivamente, è stato progettato un questionario specifico, mirato a raccogliere dati pertinenti sia agli impatti economici che alle sfide sociali della cTTP. In parallelo, è stata valutata la possibilità di adattare un questionario già validato, modificandolo secondo esigenze specifiche del contesto italiano.

Dopo la stesura iniziale, il questionario è stato sottoposto a un panel di esperti, composto da clinici con esperienza nella gestione della cTTP, per un'analisi critica della sua validità e della sua affidabilità. Questa fase ha incluso la valutazione della validità di contenuto, costruito e criterio, nonché della sua fattibilità pratica. Inoltre, sono stati considerati aspetti relativi alla stabilità, alla consistenza interna e all'equivalenza del questionario. Il feedback ottenuto dal panel è stato essenziale per apportare le necessarie modifiche, garantendo così che il questionario finale fosse accuratamente allineato alle pratiche cliniche e che rispecchiasse fedelmente le sfide affrontate dai pazienti con cTTP in Italia. La versione definitiva del questionario è quindi risultata validata, completa e utilizzabile per raccogliere dati significativi per lo studio.

Per garantire l'affidabilità del questionario che valuta il carico economico e sociale della cTTP, è stata altresì valutata la coerenza interna degli item. L'affidabilità è stata misurata tramite il calcolo dell'alpha di Cronbach, che ha assicurato che gli elementi del questionario misurassero coerentemente gli stessi costrutti. Il questionario presentava domande tutte a risposta multipla o di tipo scalare per affrontare gli aspetti qualitativi. Per le domande a scala Likert, è stata utilizzata una scala da 1 a 7, permettendo ai partecipanti di esprimere una gamma di accordo o disaccordo con le affermazioni fornite. Questa scala ha aiutato a catturare percezioni ed esperienze dei pazienti e dei professionisti sanitari che si occupano di cTTP. Per raggiungere il fine dello studio, il questionario è stato distribuito sia ai clinici esperti nella diagnosi e nella gestione della cTTP sia ai membri dell'associazione pazienti (A.N.P.T.T., Associazione Nazionale Porpora Trombotica Trombocitopenica onlus), al fine di stimare, sulla base delle esperienze cliniche, gli impatti economici e sociali percepiti dai pazienti affetti da questa condizione. Il questionario è stato distribuito tramite un link all'associazione dei pazienti e tramite email ai clinici esperti nella condizione. L'analisi ha raccolto dati su 15 pazienti e sui 3 partecipanti all'expert panel. Il questionario rivolto ai clinici e all'associazione A.N.P.T.T., compilato tramite autosegnalazione dai pazienti, si è concentrato sulla raccolta di informazioni approfondite riguardo alla gestione della cTTP in Italia, considerando sia gli aspetti clinici sia quelli logistici inerenti all'ambiente di cura. La valorizzazione dei costi diretti associati alla gestione della cTTP è stata effettuata utilizzando le tariffe standard nazionali, inclusi i costi per le ospedalizzazioni (Diagnosis-Related Group, DRG) (10) e per i servizi ambulatoriali specialistici (nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche) (11), consentendo così una stima accurata dei costi diretti. Sono esclusi dalla valutazione dei costi diretti i costi di trattamento attuali poiché dipendono dalla modalità di gestione (on demand o in profilassi) degli eventi e i costi di gestione delle comorbidità poiché può esserci verosimilmente una variabilità di gestione intrinseca difficilmente valutabile. Parallelamente, i costi indiretti sono stati valutati attraverso l'approccio del capitale umano, considerando le perdite di produttività legate all'assenza dal lavoro e l'impatto sulla produttività generale. Ciò ha incluso il calcolo del valore economico del tempo di lavoro perso e delle conseguenze sulla produttività, offrendo una visione complessiva del burden economico e sociale della cTTP in Italia. Pertanto, la metodologia utilizzata comprende l'identificazione della popolazione target, la valutazione della situazione lavorativa dei pazienti e la stima delle perdite di produttività in termini di giorni e ore lavorative persi. In tale contesto, dunque, sono considerati le ore lavorative annuali e settimanali e il numero totale di settimane lavorative in un anno. I rispondenti hanno compilato il questionario su base volontaria. I clinici coinvolti in primis a validare il questionario per l'associazione pazienti e in secondo luogo a rispondere al questionario rivolto ai professionisti sanitari sono stati 3.

Tra le domande poste ai clinici, si è analizzata la prevalenza della cTTP nel contesto italiano, a partire dai dati di letteratura disponibili e considerando la numerosità di pazienti trattati negli ultimi 12 mesi e quindi seguiti presso i loro centri, nonché valutando le principali "red flag" che guidano la diagnosi

di questa condizione rara. Le domande hanno incluso anche la specializzazione medica dei rispondenti, la frequenza degli incontri con pazienti affetti da cTTP oltre a dettagli sul percorso di indirizzo dei pazienti verso i centri specializzati.

Particolare attenzione è stata dedicata ai sintomi osservati, alle conseguenze della malattia, all'età media alla diagnosi e ai principali test di laboratorio utilizzati per confermare la cTTP. Sono state esplorate con gli esperti clinici le terapie sostitutive con plasma impiegate in Italia, la tolleranza dei pazienti a tali trattamenti e le terapie farmacologiche utilizzate in caso di complicanze o di mancata risposta al trattamento iniziale. Sono state valutate l'efficacia percepita delle terapie farmacologiche attualmente utilizzate, insieme a raccomandazioni per migliorare diagnosi e trattamento della cTTP in Italia. Le domande rivolte all'associazione A.N.P.T.T., invece, hanno mirato a comprendere l'impatto sociale della cTTP sui pazienti e sui loro caregiver, analizzando aspetti quali la distribuzione geografica dei pazienti, le loro condizioni lavorative e la qualità dell'assistenza erogata dal sistema sanitario, sia a livello regionale che nazionale. Una serie di domande qualitative ha permesso di raccogliere *insight* sui vissuti dei pazienti riguardo alla presa

in carico, considerando le caratteristiche demografiche e socioeconomiche di questa popolazione e fornendo una prospettiva sulla percezione della malattia e sulla qualità dell'assistenza.

Al fine di fornire un quadro completo oltre ai soli costi diretti e indiretti, sono state raccolte anche informazioni sulla percezione della malattia, sulle caratteristiche dei pazienti affetti e sulla qualità della gestione clinica. Questo approccio integrato mira a fornire un'analisi approfondita e critica circa l'impiego ottimale delle risorse del sistema sanitario italiano per il trattamento della cTTP.

Risultati

Il questionario pazienti ha raccolto informazioni su un totale di 28 partecipanti con diagnosi di porpora trombotica trombocitopenica di cui soltanto 15 con cTTP.

Il presente studio si basa, dunque, sull'analisi dei dati demografici e sociali raccolti da un campione di 15 pazienti affetti da porpora trombotica trombocitopenica congenita (cTTP). Nella Tabella 1 vengono riportati i principali item analizzati dal questionario per clinici e pazienti.

TABELLA 1 - Questionari clinici e pazienti

Clinici	Pazienti
Percezione della prevalenza di cTTP in Italia	Età alla diagnosi
Numero di pazienti seguiti presso il centro	Tipo di trattamento ricevuto
Specializzazione medico rispondente	Assunzione e tipologia di trattamento concomitante
Red flag per la diagnosi di cTTP	Frequenza del trattamento
Frequenza di incontro con pazienti cTTP	Costi associati alla cTTP e gestione della condizione
Numero di pazienti trattati negli ultimi 12 mesi	Comorbidità
Indirizzo dei pazienti presso il centro	Conseguenze dirette della cTTP
Principali sintomi osservati nei pazienti cTTP	Frequenza delle visite mediche
Conseguenze della cTTP osservate	Ricoveri
Età media dei pazienti alla diagnosi	<i>Day hospital</i>
Principali test di laboratorio utilizzati per la diagnosi di cTTP	Spese out-of-pocket
Percezione sulla terapia sostitutiva con plasma fresco congelato (PFC) o plasma safe (PS)	Impatto occupazionale e supporto del caregiver
Stime sui pazienti che non tollerano il PFC	Indennità sociali (Legge 104/92)
Pazienti eleggibili a nuove terapie farmacologiche	Assenteismo
Principali ragioni della non risposta al trattamento con PFC	Setting di cura
Terapie utilizzate in caso di complicanze o di mancata risposta	Distanza dalla struttura di cura (costi di trasporto del paziente e/o del caregiver)
Sfide nella diagnosi dei pazienti cTTP	Pernottamento in strutture ricettive private
Sfide nel trattamento dei pazienti cTTP	
Pazienti in profilassi con il plasma*	
Regime di profilassi seguito	
Pazienti interessati a terapia "al bisogno" (on demand)	
Presenza di protocollo di follow-up (PDTA)	

(Continua)



TABELLA 1 - (Continua)

Clinici	Pazienti
Protocollo di follow-up utilizzato	
Valutazione dell'efficacia delle terapie utilizzate	
Raccomandazioni per migliorare diagnosi e trattamento della cTTP in Italia	
Importanza dell'approccio multidisciplinare	

*Nessun paziente rispondente al questionario ha dichiarato di essere in profilassi con il plasma

Questionario clinici

Questa sezione dello studio fornisce una panoramica delle risposte fornite dai clinici sulle caratteristiche clinico-epidemiologiche della condizione oggetto di studio. Il parere univoco espresso dai tre clinici che hanno risposto al questionario offre una panoramica coesa sulla percezione e sulla gestione della cTTP in Italia. La diagnosi, fondamentale per il corretto trattamento, è supportata da red flag quali sintomi aspecifici (punteggio medio 7/7), test di laboratorio specifici (punteggio medio 6/7) e una valutazione differenziale accurata tra forme congenite e idiopatiche (punteggio medio 7/7). La terapia sostitutiva con Plasma Fresco Congelato (PFC) o Plasma Safe (PS) rappresenta il trattamento di prima linea e la disponibilità di ADAMTS13 ricombinante è vista come un elemento importante. Le sfide incontrate nella gestione della cTTP comprendono la rarità della malattia, che potrebbe non essere considerata nella diagnosi differenziale, le complessità diagnostiche e l'utilizzo di ADAMTS13 ricombinante come nuova opzione di trattamento (il 100% dei rispondenti concordano sul punto). L'efficacia delle terapie utilizzate è valutata come moderata (punteggio medio 5,3/7), sottolineando la necessità di continue ricerche e sviluppi nel campo.

Complessivamente, le risposte dei clinici indicano una visione omogenea nel trattamento e nella gestione della cTTP in Italia, condividendo la necessità di un approccio multidisciplinare (punteggio medio 6/7) come chiave per migliorare la diagnosi e ottimizzare la gestione del paziente.

Questionario pazienti

Nel questionario rivolto ai pazienti affetti da cTTP, la maggior parte (53,33%) ha ricevuto una diagnosi oltre 10 anni fa, con una prevalenza di trattamenti che combinano plasmaferesi e farmaci (33,33%) e un significativo uso di trasfusioni di plasma (66,67%) con un impatto negativo sulla qualità della vita. I dati demografici di base raccolti come parte del questionario includevano la regione di residenza dei partecipanti. La distribuzione era la seguente: Sud: 7 pazienti (46,67%); Nord-Ovest: 3 pazienti (20,00%); Centro: 4 pazienti (26,67%); Nord-Est: 1 paziente (6,67%). Questa distribuzione geografica evidenzia una presenza significativa di pazienti nelle regioni del Sud. Circa due terzi dei partecipanti ricevono trattamenti singoli, prevalentemente su base settimanale, mentre un terzo segue terapie concomitanti, spesso per gestire comorbidità come patologie neurologiche e vascolari. Nella Tabella 2 sono riportate le caratteristiche dei pazienti rispondenti al questionario.

Riguardo ai costi di gestione della cTTP, i pazienti segnalano spese principalmente per il trasporto ai centri di trattamento

TABELLA 2 - Caratteristiche dei pazienti

Età	N	%
Tra 25 e 40	3	20,00%
Tra 41 e 55	9	60,00%
Tra 56 e 65	3	20,00%
Sesso	N	%
Maschi	1	6,67%
Femmine	14	93,33%
Regione di residenza	N	%
Sud	7	46,67%
Nord-Ovest	3	20,00%
Nord-Est	1	6,67%
Centro	4	26,67%
Tempo alla diagnosi	N	%
Non ricordo	4	26,67%
Meno di un anno	1	6,67%
4-6 anni	1	6,67%
7-10 anni	1	6,67%
Più di 10 anni	8	53,33%

e per le perdite di produttività dovute alle giornate di lavoro perso a causa della condizione, con costi aggiuntivi per il Servizio Sanitario Nazionale legati alle ospedalizzazioni e alle visite specialistiche. La maggior parte ha effettuato più di tre visite mediche nell'ultimo anno e circa il 30% è stato ricoverato una o più volte. Nonostante molti abbiano diritto a esenzioni per invalidità, solo una minoranza beneficia della Legge 104/92 (12) e pochi ricevono assistenza da parte di caregiver. La malattia influisce significativamente sull'occupazione, con la maggior parte dei pazienti che viaggia tra i 20 e i 50 km per ricevere cure, dato il limitato numero di centri esperti nella diagnosi e nel trattamento della cTTP, indicando un impatto notevole sui costi indiretti e sulla qualità della vita.

Cost-of-illness (COI)

Costi diretti

I costi diretti associati alla cTTP sono stimati in media pari a 2.867 € all'anno per paziente con un impatto complessivo per il SSN pari a circa 430.000 € in dieci anni e sono rappresentati principalmente dalle visite mediche e, in misura minore, dalle ospedalizzazioni e dal *day hospital* (DH) necessarie per la diagnosi della patologia. Il costo medio per paziente è contenuto,

ma è importante considerare che le comorbidità risultano verificarsi nel 53,3% dei casi e sono rappresentate principalmente da patologie reumatiche, neurologiche e muscolari, anche se non oggetto di una valorizzazione economica. Inoltre, nella quantificazione dei costi diretti non viene tenuto conto delle terapie necessarie per gestire la condizione (p. es., plasmaferesi, trasfusione di plasma, trattamenti farmacologici).

L'analisi fornisce una panoramica utile per valutare l'onere economico diretto della cTTP e guidare eventuali strategie di gestione dei costi, tenendo conto dell'impatto economico e della gestione della malattia nel lungo termine. Le visite mediche emergono come la principale fonte di spesa, riflettendo la frequenza regolare dei controlli medici. Le ospedalizzazioni sono relativamente basse, indicando una gestione prevalentemente ambulatoriale. Il DH mostra una presenza consistente. I trattamenti specifici per la cTTP non sono stati inclusi nell'analisi dei costi, poiché la loro stima risulta complessa e variabile in base alle specifiche esigenze di ciascun paziente. Tuttavia, è importante sottolineare che tali trattamenti non dovrebbero rappresentare un notevole assorbimento di risorse, considerando la loro natura e la loro applicazione personalizzata in base alle necessità cliniche di ciascun individuo. La valutazione dei costi diretti si è concentrata, dunque, principalmente su visite mediche, ospedalizzazioni e DH, fornendo comunque una visione significativa dell'onere economico in termini di costi diretti associato alla cTTP. Nella Tabella 3 vengono riportati i costi diretti sanitari inclusi nell'analisi.

TABELLA 3 - Costi diretti

	(€)	%
Visite		
Costo visita	20,66 € (89,1)	
Nessuna visita	2	13,33%
1 visita	3	20,00%
2 visite	2	13,33%
3 visite	1	6,67%
Più di 3 visite	7	46,67%
Costo totale campione	785,08 €	
Costo medio paziente	52,34 €	
Ospedalizzazioni		
Costo ospedalizzazione	3.738,00 € (DRG 574)	
Nessuna volta	10	66,67%
Da 1 a 3 volte	5	33,33%
Da 4 a 7 volte	0	0,00%
Oltre 7 volte	0	0,00%
Costo totale campione	37.380,00 €	
Costo medio paziente	2.492,00 €	
Day hospital		
Costo DH	167,00 € (DH - DRG 574)	
Nessuna volta	7	46,67%
Da 1 a 3 volte	5	33,33%
Da 4 a 7 volte	2	13,33%
Oltre 7 volte	1	6,67%
Costo totale campione	4.843,00 €	
Costo medio paziente	322,87 €	

Il costo medio sensibilmente più alto tra i costi diretti è rappresentato dal costo delle ospedalizzazioni seguito dal regime di DH e dalle visite.

Costi indiretti

La Tabella 4 presenta un'analisi dell'impatto della cTTP sulla perdita di produttività, considerando diversi aspetti del capitale umano. La popolazione target è composta da 11 individui lavoratori affetti da cTTP, valutando i beneficiari della Legge 104, con una percentuale del 6,7%. Si è proceduto dunque calcolando la media di giornate e di ore di lavoro perse al mese, considerando sia i pazienti beneficiari della Legge 104/92 (10) che quelli non beneficiari. Successivamente è stato stimato un salario medio lordo a livello nazionale, qui rappresentato pari a 35.000 € all'anno (13). Vengono stimate dunque le perdite di produttività annuali basate sul guadagno orario medio, sia per i pazienti beneficiari che per quelli non beneficiari della Legge 104.

TABELLA 4 - Costi indiretti

Costi indiretti				
		Ore lavorative		
Ore lavorative annuali		2.080		
Ore lavorative settimanali		40,00		
Settimane in un anno		52,00		
Target population		11		
Situazione lavorativa (paziente)	%	N		
Lavoratore dipendente	9	60,00%		
Libero professionista	2	13,33%		
Beneficiari della Legge 104	%	N		
Sì	6,7%	1		
No	93,3%	10		
Perdita di produttività in termini di giornate di lavoro perse				
Media giornate di lavoro perse in un mese		8,73		
Media ore di lavoro perse in un mese		69,87		
Media ore di lavoro perse in un mese (104)		45,87		
	N pazienti in ciascuna classe lavorativa	Totale ore perse in un mese	Perdita di produttività basata sul guadagno orario medio	Perdita di produttività annuale
Perdite di produttività paziente (104)	10,27	717,3	12.070 €	144.839 €
Perdite di produttività paziente (104)	0,73	33,6	162 €	1.943 €

Dai risultati dell'analisi nella Tabella 4 (riferita a tutto il campione analizzato), si evince che la perdita di produttività media associata al singolo paziente non beneficiario della Legge 104/92 sia pari a 14.107,69 € all'anno mentre, per il paziente beneficiario della Legge 104/92, si stima che sia pari a 2.649,35 € all'anno. La media pesata inerente alle perdite di produttività espresse come giornate di lavoro perse a causa della cTTP risulta dunque essere pari a 13.343,80 € per paziente. L'analisi del capitale umano non è stata estesa ai caregiver in quanto non erano disponibili dati sufficientemente robusti sulla loro situazione lavorativa. Pertanto, la valutazione può intendersi come la spesa minima sostenuta dal paziente poiché si è concentrata esclusivamente sui pazienti affetti da cTTP, fornendo un quadro dettagliato delle perdite di produttività legate alla malattia. È importante sottolineare che, data la mancanza di informazioni dettagliate sui caregiver, l'impatto complessivo sulla produttività potrebbe essere sottostimato, considerando il ruolo significativo che spesso svolgono nel supporto ai pazienti affetti da malattie rare invalidanti come la cTTP.

Spese out-of-pocket

L'analisi delle spese out-of-pocket sostenute dai pazienti per gestire la loro condizione mostra che le spese di trasporto, incluse quelle per treno, macchina e aereo, sono relativamente moderate, incidendo limitatamente sulle spese totali. La maggior parte dei pazienti opta per i trasporti terrestri, privilegiando l'uso dell'auto e, in misura minore, del treno, con un costo medio di trasporto pari a 40,34 € per paziente diagnosticato. Questo riflette le distanze generalmente percorse e i mezzi di trasporto scelti. Per quanto riguarda i pernottamenti, solo una frazione dei pazienti ha riportato spese in tal senso, con una spesa media di 44,80 €, indicando che la maggioranza tende a evitare o non necessita di pernottare fuori casa, mitigando così tali costi privati. Le distanze percorse dalla maggior parte dei pazienti sono inferiori a 50 km, suggerendo la frequenza delle visite o la necessità di controlli periodici (Tab. 5). Questa panoramica sulle spese out-of-pocket evidenzia come le scelte personali e le specifiche esigenze dei pazienti influenzino l'impatto finanziario della gestione della loro condizione. Le assunzioni sui costi al chilometro si basano su consultazioni di fonti secondarie, mentre il costo medio del pernottamento è dedotto dalle risposte al questionario.

Risultati del cost-of-illness

L'analisi del *cost-of-illness* della cTTP nel contesto sanitario italiano rivela una visione dettagliata degli impatti economici diretti e indiretti, nonché delle spese out-of-pocket associate a questa condizione. I risultati mettono in evidenza un notevole onere finanziario in termini di costi indiretti pari a 13.343,80 € all'anno che costituisce l'81,05% del totale dei costi diretti e sociali. Questo dato conferma che, nel caso delle malattie rare, i costi sociali prevalgono rispetto ai costi diretti sanitari (Osservatorio Malattie Rare, Uniamo) e sottolinea l'importanza di considerare la prospettiva sociale nelle valutazioni economiche in ambito sanitario, poiché i costi indiretti riflettono gli impatti sulla produttività e sulla qualità della vita, evidenziando l'ampio carico finanziario sostenuto

TABELLA 5 - Spese out-of-pocket

Spese out-of-pocket		
Spese di trasporto	Costo al km	
Treno	0,23 €	
Macchina	0,25 €	0,25 €
Aereo	0,28 €	
Spesa pernotto	224,00 €	
Distanza		
Meno di 20 Km	4	26,67%
Tra 20 e 50 Km	7	46,67%
Tra 50 e 100 Km	1	6,67%
Tra 100 e 300 Km	0	0,00%
Tra 300 e 500 Km	1	6,67%
Mezzo di trasporto		
Treno	2	13,33%
Macchina	12	80,00%
Aereo	1	6,67%
Spesa media trasporto	40,34 €	
Spesa media pazienti	207,17 €	
Pernotto		
Sì	1	6,67%
No	14	93,33%
Spese pernotto totale	672,00 €	
Spese pernotto medio	44,80 €	

dalla società. Inoltre, le spese out-of-pocket, sebbene rappresentino solo l'1,53% del totale, indicano che i pazienti contribuiscono alla gestione finanziaria della propria condizione. In sintesi, la cTTP non solo incide sui costi diretti del sistema sanitario, ma impone anche un peso considerevole sulla società in termini di costi indiretti, sottolineando la necessità di strategie e di interventi mirati per mitigare questo impatto economico complessivo. Nella Tabella 6 e nella Figura 1 vengono riportati i risultati dell'analisi di *cost-of-illness*.

TABELLA 6 - Risultati COI

Driver	Totale per paziente (€)	%
Costi diretti	2.867,21 €	17,42%
Costi indiretti	13.343,80 €	81,05%
Spese out-of-pocket	251,97 €	1,53%
Totale	16.462,98 €	

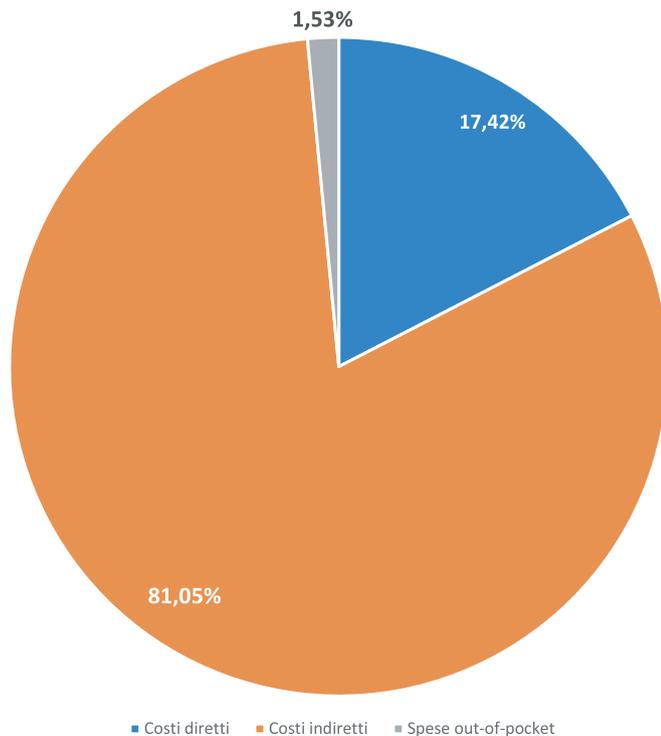


FIGURA 1 - Risultati COI.

Conclusioni

La nostra analisi ha esplorato il burden economico e sociale della porpora trombotica trombocitopenica congenita (cTTP) in Italia, scoprendo significativi impatti finanziari e sociali che incidono sulla vita quotidiana dei pazienti, prevalentemente donne di un'età compresa tra i 41 e i 55 anni. Lo studio ha evidenziato un pesante onere economico che si può stimare per i 15 pazienti complessivamente pari a oltre 2 milioni di euro nei 10 anni dalla diagnosi.

I costi indiretti, che rappresentano l'81,05% del totale, sono in particolare rappresentati da perdite di produttività e impatti negativi sulla qualità della vita. L'analisi e il confronto con gli esperti clinici hanno sottolineato l'importanza di un approccio olistico nella gestione della malattia che integri cure mediche con supporto psicosociale, per affrontare non solo gli aspetti diagnostici e di gestione clinica del paziente, ma anche quelli economici e sociali a diretto carico dei pazienti con cTTP. Dall'analisi delle risposte dei clinici, emerge una complessità nella diagnosi di cTTP a causa della sua rarità e di sintomi simili a quelli di altre malattie, sottolineando la necessità di migliorare la formazione medica e le opzioni diagnostico-terapeutiche. I risultati sottolineano l'urgenza di un approccio coordinato per migliorare l'accesso alle cure e la personalizzazione dei trattamenti, assicurando

una gestione equa ed efficace. In conclusione, lo studio evidenzia la necessità di una maggiore consapevolezza su cTTP, diagnosi tempestive, trattamenti efficaci e supporto globale ai pazienti, mettendo in luce le varie sfide e percezioni nella gestione della malattia in Italia.

Disclosures

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

Financial support: This research was financed with an unconditional contribution from Takeda Italia.

Data availability statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to confidentiality agreements, as they were collected through a questionnaire administered to expert clinicians in the field relevant to this manuscript.

Bibliografia

- Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536. [CrossRef PubMed](#)
- Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21):2836-2846. [CrossRef PubMed](#)
- David J. Kuter. Porpora trombotica trombocitopenica. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010;91(1):1-19. [CrossRef PubMed](#)
- Matsumoto M. [Pathogenesis and novel treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Rinsho Ketsueki*. 2021;62(5):480-485. Japanese. [CrossRef PubMed](#)
- Assiri M, AlMalki A, AlHunif B, AlMofareh M. Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Rare Cause of Recurrent Thrombocytopenia and Anemia. *Cureus*. 2023;15(9):e44988. [CrossRef PubMed](#)
- Shenkman B, Einav Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathic hemolytic anemias: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):584-586. [CrossRef PubMed](#)
- Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2023;117(3):331-340. [CrossRef PubMed](#)
- Boparai JK, Singh S, Kathuria P. How to Design and Validate A Questionnaire: A Guide. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(4):210-215. [CrossRef PubMed](#)
- Ministero della salute. Tariffari nazionali delle prestazioni del Ssn, tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG). [Online](#) (Accessed May 2024)
- Ministero della salute. Tariffari nazionali delle prestazioni del Ssn, nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Legge 104/92 – Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate. *GU Serie Generale n.39 del 17-02-1992 – Suppl. Ordinario n. 30*. [Online](#) (Accessed May 2024)
- OECD Better Life Index. Italy. [Online](#) (Accessed May 2024)