

Materiali Supplementari

Tabella 1. Criteri di inclusione studio CAFÈ

Survey sulla risposta sostenuta in dermatite atopica.

Tabella 2. Costo di gestione della malattia per paziente *responder* e *non-responder*.

Tabella 3. Costo farmaci concomitanti per paziente *responder* e *non-responder*.

Tabella 4. Parametri variati nell'analisi di sensibilità.

Tabella 5. Criteri di inclusione studio CAFÈ.

Criteri di inclusione
<ul style="list-style-type: none">• Età ≥ 18 anni.• Dermatite atopica cronica secondo i criteri dell'<i>American Academy of Dermatology consensus</i> [1].• Risposta inadeguata al trattamento con corticosteroidi topici nei 6 mesi precedenti allo screening.• Pazienti precedentemente trattati con ciclosporina con risposta inadeguata; durata e dosaggio del trattamento con ciclosporina diverso da quello raccomandato; con intolleranza e/o tossicità.• Pazienti ciclosporina-naïve o non eleggibili al trattamento con ciclosporina a causa di controindicazioni mediche (e.g. ipertensione incontrollata); che utilizzano farmaci concomitanti vietati; a elevato rischio di danni renali (creatinina elevata) e/o epatici (risultati elevati nel test di funzionalità epatica) indotti dal trattamento con ciclosporina; con alto rischio di infezione grave o ipersensibilità a ciclosporina o ai suoi eccipienti.• Punteggio EASI ≥ 20 durante lo <i>screening</i> e al basale.• Punteggio IGA ≥ 3 durante lo <i>screening</i> e al basale [scala da 0 (sano) a 4 (severo)].• $\geq 10\%$ di BSA affetta da dermatite atopica durante lo <i>screening</i> e al basale.

BSA: -body surface area- area di superficie corporea, EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator Global Assessment.

Survey sulla risposta sostenuta in dermatite atopica.

L'obiettivo della *survey* è stato di valutare l'efficacia sostenuta di dupilumab e della SC nel trattamento della DA. Sono stati intervistati 5 dermatologi al fine di determinare i valori di risposta sostenuta nel tempo. Ciascun esperto ha completato l'indagine in maniera autonoma. All'inizio dell'esercizio è stata posta, a tutti i partecipanti la seguente domanda (in riferimento sia a dupilumab che a SC):

- *Per i pazienti trattati con dupilumab durante lo studio, i benefici sulla qualità della vita ottenuti entro la fine dello studio sarebbero mantenuti, in maniera continuativa, se questi continuassero ad assumere dupilumab?*
- *Per i pazienti trattati con SC durante lo studio, i benefici della qualità della vita ottenuti entro la fine dello studio sarebbero mantenuti, in maniera continuativa, nella normale pratica clinica se questi continuassero ad essere trattati con gli SC?*

Per queste domande è stata prevista una risposta di tipo Sì/No. Se la risposta è Sì, l'esercizio termina.

Nelle successive domande è stato chiesto quale percentuale del beneficio acquisito (qualità della vita), acquisita entro la fine dello studio, andrebbe persa dopo che i pazienti trattati con dupilumab o SC, che hanno completato lo studio, sono rimasti in trattamento con la medesima terapia. Se si risponde con 0%, si presuppone che tutti i pazienti continueranno al livello di qualità della vita che avevano alla fine dello studio (Qualità della vita mantenuta). Se si risponde con 100%, si presume che la qualità della vita di tutti i pazienti ritorni al livello che avevano prima di entrare nello studio.

Per elicitare la probabilità di risposta sostenuta del primo anno al secondo anno, e successivamente al terzo anno e così via ciò è stata posta, in maniera ripetitiva, la seguente domanda:

In media entro la fine dell'anno X nella pratica clinica abituale per tutti i pazienti trattati con dupilumab (o SC), quale percentuale della qualità della vita acquisita entro la fine dello studio andrebbe persa se continuassero con dupilumab (o SC)?

È stata calcolata la media delle risposte dei clinici per anno.

Tabella 6. Costo di gestione della malattia per paziente *responder* e *non-responder*.

Voci di costo	Costo unitario (€)	Fonte	Paziente <i>responder</i>		Paziente <i>non-responder</i>	
			Utilizzo di risorse (n/anno) [2, 3]	Costo totale (€)	Utilizzo di risorse (n/anno) [2, 3]	Costo totale (€)
Cure primarie						
Visite mediche	€41,32	Compenso forfetario annuo per assistito del medico di medicina generale (2019) [4]	4,7	76,94	7,8	127,69
Test di laboratorio	16,83	Tariffe codici 91.49.2; 90.62.2; 90.10.4; 90.75.4; 90.27.1; 90.11.4; 90.38.5; 90.40.4; 90.37.4; 90.10.2; 90.13.3 [5]	1,7	27,85	2,8	45,86
Radiologia convenzionale	15,49	Tariffa codice 87.44.1 [5]	0,9	13,94	2,2	34,08
Test addizionali	291,40	Somma tariffe di: test diagnostici, test spirometria; TC; RM; test broncodilatazione [5]	0,1	29,14	0,4	116,56
Farmaci	Vedasi Tabella 7		-	214,93	-	761,90
Cure specialistiche						
Visite mediche	20,66	Tariffa codice 89.7 [5]	1,3	26,86	5,4	111,56
Accessi in pronto soccorso	€242,09	Media costo accesso al pronto soccorso [6]	0,3	81,15	3,8	1027,95
Costi totali			-	580,31	-	2.313,47

RM: risonanza magnetica; TC: tomografia computerizzata.

Tabella 7. Costo farmaci concomitanti per paziente *responder* e *non-responder*.

Farmaci concomitanti	Frequenza prescrizione (% pazienti) [2, 3]		Posologia [3]	Confezioni [3]	Costo confezione (€) [7]	Costo mensile (€)*	Durata di trattamento media (mesi / anno) [3]	Costo annuale (€)**	
	Paziente <i>responder</i>	Paziente <i>non-responder</i>						Paziente <i>responder</i>	Paziente <i>non-responder</i>
Antistaminici	70,0%	88,1%	10 mg al giorno	10 mg 20 compresse	8,6	12,0	1	8,43	10,61
Antagonisti dei leucotrieni	8,5%	20,8%	5 mg al giorno	5 mg 20 compresse	7,7	10,8	1	0,92	2,25
Antidepressivi	16,2%	43,90%	2-6 cps al giorno	12,5 mg 20 cps	9,8	54,9	6	53,34	144,55
Ansiolitici	18,9%	50,5%	1 compressa, 3-4 volte al giorno	0,25 mg 20 compresse	3,5	19,6	6	22,23	59,39
Farmaci antifungini	4,6%	10,5%	200 mg al giorno, max 7 giorni	100 mg 8 cps	4,0	7,0	1	0,32	0,74
Corticosteroidi di topici a bassa / media potenza	53,7%	10,6%	Assunzione: 30 g ogni sei mesi	-	-	40,3***	6	129,69	25,60
Corticosteroidi di topici ad alta potenza	0,0%	35,2%	Assunzione: 30 g ogni sei mesi	-	-	73,8***	6	0,00	155,82
Inibitori della calcineurina	0,0%	25,8%	Una volta al giorno, due volte a settimana	Unguento allo 0,1% 10 g	8,0	79,6	6	0,00	123,22
Corticosteroidi di sistemici	0,0%	35,3%	10-15 mg al giorno, per poche settimane	25 mg 10 compresse	3,6	5,0	6	0,00	10,56
Ciclosporina	0,0%	65,2%	2,5-5 mg/kg/giorno	10 mg 50 cps	6,2	48,3	6	0,00	188,93
Metotrexato	0,0%	23,0%	7.5 mg una volta a settimana	10 mg / 0,40 ml soluzione iniettabile 4 siringhe preriempite	14,8	14,8	6	0,00	20,42
Azatioprina	0,0%	8,5%	1-3 mg/kg/giorno	50 mg 50 compresse	7,9	7,0	6	0,00	3,59

Micofenolat o Mofetile	0%	15.20%	2 g al giorno	500 mg 50 compresse	47,7	106,8	1	0,00	16,23
Costi totali (€)								214,93	761,90

cps: capsule.

**Calcolato a partire dal costo a confezione, tenendo conto della posologia.*

***Calcolato come costo mensile moltiplicato per la frequenza annuale e per la durata del trattamento in mesi.*

****Calcolato come media dei costi delle confezioni da 15 g dello stesso tipo (a bassa/media potenza e ad alta potenza), riportate nello studio Buys 2007 [8]*

Tabella 8. Parametri variati nell'analisi di sensibilità.

Variabile	Stima puntuale	Limite inferiore	Limite superiore	Distribuzione
Percentuale pazienti di sesso maschile (%)	60%	48%	72%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Età al basale (anni)	38,1	30,5	45,7	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Utilità al basale (N, 0-1)	0,660	0,528	0,792	Beta
Proporzione di pazienti con risposta a 16 settimane - dupilumab (%)	76%	67%	84%	Beta
Proporzione di pazienti con risposta parziale o completa a 16 settimane - dupilumab (%)	87%	70%	100%	Beta
Proporzione di pazienti con risposta a 16 settimane - SC (%)	26%	18%	34%	Beta
Proporzione di pazienti in risposta parziale a 16 settimane (EASI50) (%)	91%	85%	97%	Beta
Rischio relativo di risposta sostenuta per 52 settimane – dupilumab (%)	94%	89%	99%	Log-normale
Rischio relativo di risposta sostenuta per 52 settimane – SC (%)	77%	70%	84%	Log-normale
Probabilità di risposta sostenuta a 2 anni - dupilumab (%)	98%	78%	100%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Probabilità di risposta sostenuta a 3 anni - dupilumab (%)	95%	76%	100%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Probabilità di risposta sostenuta a 4 anni - dupilumab (%)	93%	74%	100%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Probabilità di risposta sostenuta a 5+ anni - dupilumab (%)	92%	74%	100%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Probabilità di risposta sostenuta a 2 anni SC (%)	37%	30%	44%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Probabilità di risposta sostenuta a 3 anni SC (%)	9%	7%	11%	Non variato nell'analisi di sensibilità probabilistica
Tasso di interruzione annuale – dupilumab (%)	3,7%	2,9%	4,4%	Log-normale
Costo annuale delle risorse - Pazienti <i>responders</i> (€)	470,80 €	376,64 €	564,96 €	Gamma
Costo annuale delle risorse - Pazienti <i>non-responders</i> (€)	2.225,60 €	1.780,48 €	2.448,16 €	Gamma
Variazione EASI rispetto al basale (tutti i pazienti) - dupilumab (N)	-29,69	-26,70	-32,68	Normale
Variazione EASI rispetto al basale (tutti i pazienti) – SC (N)	-13,50	-10,77	-16,23	Normale
Variazione EASI rispetto al basale (pazienti <i>responders</i>) -dupilumab (N)	-32,18	-29,68	-34,68	Normale
Variazione EASI rispetto al basale (pazienti <i>responders</i> parziali e completi) - dupilumab (N)	-31,68	-29,46	-33,90	Normale
Variazione del punteggio del prurito rispetto al basale (tutti i pazienti) – dupilumab (N)	-4,02	-3,54	-4,50	Normale
Variazione del punteggio del prurito rispetto al basale (tutti i pazienti) – SC (N)	-1,95	-1,51	-2,39	Normale
Variazione del punteggio del prurito rispetto al basale (pazienti <i>responders</i>) – dupilumab (N)	-4,46	-3,89	-5,03	Normale
Variazione del punteggio del prurito rispetto al basale (pazienti <i>responders</i> parziali e completi) – dupilumab (N)	-4,18	-3,67	-4,69	Normale

Variazione dell'utilità rispetto al basale (tutti i pazienti) – dupilumab (N)	0,24	0,19	0,29	Normale
Variazione dell'utilità rispetto al basale (tutti i pazienti) – SC (N)	0,12	0,07	0,17	Normale
Variazione dell'utilità rispetto al basale (pazienti <i>responders</i>) – dupilumab (N)	0,29	0,23	0,35	Normale
Variazione dell'utilità rispetto al basale (pazienti <i>responders</i> parziali e completi) – dupilumab (N)	0,26	0,20	0,31	Normale

EASI: Eczema Area and Severity Index, SC: terapia di supporto.

Bibliografia

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):338-51.
2. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:35–46.
3. Clinical expert opinion to determine monitoring costs associated to AD treatments. 2018. Data on file.
4. SISAC. Verbale preintesa - Ipotesi di Accordo Collettivo Nazionale per la Disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale 2019. [Link](#) (Data ultimo accesso 30/06/2020)
5. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ambulatoriali. Supplemento n.8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato 3. [Link](#)
6. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza. [Link](#) D
7. Codifa. L'informatore farmaceutico. [Link](#)
8. Buys LM. Treatment Options for Atopic Dermatitis. *Am Fam Physician*. 2007;75:523–8.