

Volume 11 | Number 1 | January-December 2024

# GRHTA

Global & Regional  
Health  
Technology  
Assessment



ABOUTSCIENCE

## Aims and Scope

**Global and Regional Health Technology Assessment (GRHTA)** is an international, indexed, peer-reviewed, open access, online only journal, which aims to promote health technology assessment and economic evaluation globally and/or regionally, supporting the decision-making process among alternative therapeutical approaches and technologies with different clinical and economic outcomes.

The journal focuses on the role of scientific and technological advancement in reaching higher healthcare standards and on the intrinsic limitations within each region in allocating resources in healthcare. These topics are of great relevance to the local academic communities and policymakers for their impact on healthcare governance in different countries.

The journal publishes new articles continuously, as soon as they are ready for publication to guarantee rapid and efficient publication times and a content distribution to its indexing databases and then collects them in a yearly issue.

## Abstracting and Indexing

CrossRef

DOAJ

Ebsco Discovery Service

Embase

Google Scholar

J-Gate

OCLC WorldCat

Opac-ACNP (Catalogo Italiano dei Periodici)

Opac-SBN (Catalogo del servizio bibliotecario nazionale)

PubMed Central Researcher

ROAD (Directory of Open Access Scholarly Resources)

Scilit

Scimago

Scopus

Sherpa Romeo

Transpose

Web of Science

## Publication process

Peer review

Papers submitted to GRHTA are subject to a rigorous peer review process, to ensure that the research published is valuable for its readership. GRHTA applies a double-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 license (CC BY-NC 4.0).

## Author information and manuscript submission

Full author guidelines and online submission visit

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

## EDITORIAL BOARD

Editor in Chief

**Claudio Jommi**

*Università del Piemonte Orientale - Novara, Italy*

Associate Editors

**Alvaro Hidalgo**

*Universidad de Castilla-La Mancha - Ciudad Real, Spain*

**Aileen Murphy**

*University College Cork - Cork, Ireland*

**Roberto Ravasio**

*More Than Access Srl - Milan, Italy*

## Editorial Board

**Antonio Addis** - Rome, Italy

**Gianluca Baio** - London, UK

**Patrizia Berto** - Milan, Italy

**Pier Luigi Canonico** - Novara, Italy

**David Cantatero-Prieto** - Santander, Spain

**Americo Cicchetti** - Rome, Italy

**Indalecio Corugedo de las Cuevas** - Madrid, Spain

**Gian Luca Di Tanna** - Sydney, Australia

**Giovanni Fattore** - Milan, Italy

**Christopher Fawsitt** - Bristol, UK

**Carlotta Galeone** - Rome, Italy

**Brenda Gannon** - St Lucia, Australia

**Jordi Gol-Freixa** - Madrid, Spain

**Sergio Iannazzo** - Geneva, Switzerland

**Cynthia Iglesias** - York, UK

**Carlo Lazzaro** - Milan, Italy

**Aldo Pietro Maggioni** - Florence, Italy

**Andrea Marcellusi** - Rome, Italy

**Nello Martini** - Rome, Italy

**Francesco Saverio Mennini** - Rome, Italy

**Andrea Messori** - Florence, Italy

**Oriol Solà-Morale** - Barcelona, Spain

**Ciaran O'Neill** - Galway, Ireland

**Eva Pagano** - Torino, Italy

**Angelo Palozzo** - Milan, Italy

**Franco Perrone** - Napoli, Italy

**Carlos Polanco-Sanchez** - Madrid, Spain

**Lorenzo Pradelli** - Turin, Italy

**Matteo Ruggeri** - Rome, Italy

**Pierluigi Russo** - Rome, Italy

**Giovanna Scroccaro** - Padova, Italy

**Rosanna Tarricone** - Milan, Italy

**Olivia Wu** - Glasgow, UK

Founding Editor

**Carlo Lucioni** - Milan, 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

[grhta@aboutscience.eu](mailto:grhta@aboutscience.eu)

Supplements, reprints and commercial enquiries

Lucia Steele - email: [lucia.steele@aboutscience.eu](mailto:lucia.steele@aboutscience.eu)

Publication data

eISSN: 2283-5733

Continuous publication

Vol. 11 is published in 2024

Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

- 1** A pharmaco-economic analysis from Italian guidelines for the management of prolactinomas  
*Michele Basile, Ilaria Valentini, Roberto Attanasio, Renato Cozzi, Agnese Persichetti, Irene Samperi, Alessandro Scoppola, Renata Simona Auriemma, Ernesto De Menis, Felice Esposito, Emanuele Ferrante, Giuseppe Iatì, Diego Mazzatenta, Maurizio Poggi, Roberta Rudà, Fabio Tortora, Fabio Cruciani, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Simona Vecchi, Paolo Cappabianca, Agostino Paoletta, Alessandro Bozzao, Marco Caputo, Francesco Doglietto, Francesco Ferrà, Andrea Gerardo Lania, Stefano Laureti, Stefano Lello, Davide Locatelli, Pietro Maffei, Giuseppe Minniti, Alessandro Peri, Chiara Ruini, Fabio Settanni, Antonio Silvani, Nadia Veronese, Franco Grimaldi, Enrico Papini, Americo Cicchetti*
  
- 17** The future of drugs distribution in the National Health System  
*Massimo Medaglia, Giuliano Buzzetti, Marco Cossolo, Paola Deambrosis, Giovanna Scroccaro*
  
- 22** Italian healthcare resource consumption for patients on hemodialysis treated for chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP)  
*Silvia Calabria, Manenti Lucio, Giulia Ronconi, Carlo Piccinni, Leonardo Dondi, Letizia Dondi, Antonella Pedrini, Immacolata Esposito, Alice Addesi, Filippo Aucella, Nello Martini*
  
- 31** Clinical and economic burden of peristomal skin complications: Activity Based Costing analysis  
*Agostino Fortunato, Filippo Rumi, Massimo Zazzetta, Marco Della Valle, Vincenzo Pedace, Americo Cicchetti*
  
- 38** Cost per NNT for upadacitinib in the treatment of patients with moderate-severe atopic dermatitis in Italy  
*Andrea Chiricozzi, Antonio Costanzo, Anna Levi, Federica Parretta, Roberto Ravasio*
  
- 51** HTA regulation: how is Italy moving?  
*Francesca Patarnello*
  
- 55** Cost per Number Needed to Treat (NNT) for upadacitinib in the treatment of bio-exposed patients with moderately-severely active ulcerative colitis  
*Flavio Caprioli, Massimo Claudio Fantini, Francesca Marando, Dario Scaduto, Roberto Ravasio*
  
- 68** Regional Formularies in Italy: current state and future perspectives  
*Alberto Bortolami, Claudio Jommi, Filippo Bresciani, Luca Piccoli, Elisa Sangiorgi, Giovanna Scroccaro*
  
- 75** The role and impact of health economics in the optimization of patient care in osteoarthritis: insights from a practical example  
*Mickaël Hiligsmann, Olivier Bruyère*
  
- 82** The socioeconomic burden of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain  
*Maria Merino, Paulina Maravilla-Herrera, Teresa Martín Lorenzo, Juan Antonio Arance, Julio Bobes, Montse Corrales, Fátima Guzmán, María Morales, Carlos Mur*
  
- 94** Heart failure and economic impact: an analysis in real clinical practice in Italy  
*Melania Dovizio, Melania Leogrande, Luca Degli Esposti*
  
- 101** Regional administrative data and their role in planning, programming and controlling at regional level  
*Irene Marzona, Paolo Stella, Gianluca Trifirò, Giovanni Corrao*
  
- 105** Costs and benefits in patients with NYHA class III heart failure treated with CardioMEMS in Italy  
*Andrea Messori, Maria Rita Romeo, Valeria Fadda, Francesca Collini, Sabrina Trippoli*
  
- 108** Patient-reported outcomes in epilepsy: a case study exploring their usage and impact  
*Simona Lattanzi, Angela La Neve*

- 115** The economic impact of 14 compassionate use programs for medicines in Italy, in the perspective of the National Health Service  
*Claudio Jommi, Federico Pantellini, Giovanni Giuliani, Marianna Cavazza*
- 124** Determining value in the treatment of activated PI3K $\delta$  syndrome in Spain: a multicriteria decision analysis from the perspective of key stakeholders  
*María Reyes Abad, Carmen Alerany, Laia Alsina, Eduardo López Granados, Olaf Neth, José Luis Poveda, Jacques G. Rivière, Carlos Rodríguez-Gallego, Joanne B. Tutein Nolthenius, Raquel Figueiredo, Silvia Subías Labazuy, Alicia Gil*
- 131** How effective are prescriptive governance tools? Results from the application of AIFA notes  
*Giaele Moretti, Benedetta Dal Canto, Francesco Attanasio, Alma Martelli, Francesca Ferrè*
- 138** Gender differences and hypercholesterolemia: real-world evidence from the study WECARE (Women Effective Cardiovascular Risk Evaluation)  
*Valentina Perrone, Gerardo Medea, Stefano Urbinati, Diego Sangiorgi, Luca Degli Esposti*
- 148** Early access programs for medicines: a reform proposal for the Italian National Health Service  
*Patrizia Popoli, Giovanni Giuliani, Arturo Cavaliere, Claudio Jommi*
- 154** Cabozantinib use in second or subsequent line of treatment in renal cell carcinoma: an analysis of Italian administrative databases  
*Cristian Lolli, Antonio Verde, Luca Degli Esposti, Valentina Acciai, Alessia Brigido, Emanuela Proietti, Sarah Scagliarini*
- 161** Exploring the administrative burden faced by hematologists: a comprehensive study in Italy  
*Davide Petruzzelli, Marco Vignetti, Stefania Trasarti, Paolo Sportoletti, Silvia Della Torre, Roberto Cairoli, Francesca Pia Chiara Leone, Giuseppe Pompilio, Marco Gulli, Eva Brown Hajdukova, Davide Integlia*
- 169** Assessment of innovativeness, and price and reimbursement negotiation of medicines: recommendations of an expert panel  
*Claudio Jommi, Francesca Patarnello, Cosetta Bianchi, Giuliano Buzzetti*
- 175** Budget impact analysis on the Italian healthcare system of roxadustat for the treatment of anemia due to chronic kidney disease  
*Chiara Bini, Andrea Marcellusi, Paolo Di Rienzo, Lucia Del Vecchio*
- 191** Drug utilization and medication adherence for the treatment of psoriatic arthritis: an Italian study  
*Fiorenzo Santoleri, Paolo Abrate, Laura Pestrin, Enrico Pasut, Germana Modesti, Felice Musicco, Chiara Fulgenzio, Eva Zuzolo, Gabriella Pieri, Martina Roperti, Pietro Gazzola, Marco Gambera, Isabella Martignoni, Valentina Montresor, Francesca Guarino, Laura Grossi, Letizia Di Fabio, Cristina Roberti, Concetta Spoltore, Gabriella Tinari, Stefania De Rosa, Romina Giannini, Roberto Langella, Grazia Mingolla, Mariantonietta Piccoli, Alberto Costantini*
- 200** The economic and social burden of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) in Italy  
*Filippo Rumi, Michele Basile, Eugenio Di Brino, Agostino Fortunato, Debora Antonini*
- 207** Survival, treatment duration and costs of patients with prostate cancer treated with triptorelin in Italy: a study of administrative databases  
*Orazio Caffo, Gaetano Facchini, Luca Degli Esposti, Valentina Acciai, Giorgio Mauri, Paola Mazzanti, Giuseppe Fornarini*

- 214** A cost-effectiveness analysis of Navina Smart on adult patients affected by neurogenic bowel dysfunction  
*Matteo Ruggeri, Alessandro Signorini, Silvia Caravaggio, Gabriele Righi*
- 223** Policy predictive model for better management of chronic obstructive pulmonary disease: economic-organisational implications in the Italian healthcare system  
*Debra Antonini, Fausto De Michele, Claudio Micheletto, Dejan Radovanovic, Michele Basile, Eugenio Di Brino, Agostino Fortunato, Valentina Donati, Filippo Rumi*
- 231** Economic impact of dapagliflozin in the management of chronic kidney disease in Italy: results from a micro-simulation model  
*Roberto Ravasio, Andrea Marcellusi, Luca De Nicola*
- 239** A 1-year per-patient cost of therapy administration analysis of mosunetuzumab and tisagenlecleucel in relapsed or refractory follicular lymphoma patients receiving two or more lines of systemic therapy  
*Marco Bellone, Alice Sabinot, Alessandro D'Arpino, Emanuela Omodeo Salè, Daniela Ghislieri, Lorenzo Pradelli*
- 248** Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage IV Hodgkin lymphoma in Italy  
*Chiara Bini, Andrea Marcellusi, Francesco Saverio Mennini, Silvia Ripoli, Laura Fioravanti, Victoria Federico Paly, Alexa Molinari, Paolo Morelli, Stanimira Krotneva, Shujun Li*
- 258** The economic burden of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedure infections in Italy  
*Paolo Sciattella, Annarosa Fornero, Susanna Marzia Adele Giordano, Claudio Giovanni De Angelis, Francesco Cattel*



# A pharmacoeconomic analysis from Italian guidelines for the management of prolactinomas

Michele Basile<sup>1</sup>, Ilaria Valentini<sup>1</sup>, Roberto Attanasio<sup>2</sup>, Renato Cozzi<sup>3</sup>, Agnese Persichetti<sup>4</sup>, Irene Samperi<sup>5</sup>, Alessandro Scoppola<sup>6</sup>, Renata Simona Auriemma<sup>7</sup>, Ernesto De Menis<sup>8</sup>, Felice Esposito<sup>9</sup>, Emanuele Ferrante<sup>10</sup>, Giuseppe Iati<sup>11</sup>, Diego Mazzatenta<sup>12</sup>, Maurizio Poggi<sup>13</sup>, Roberta Rudà<sup>14</sup>, Fabio Tortora<sup>15</sup>, Fabio Cruciani<sup>16</sup>, Zuzana Mitrova<sup>16</sup>, Rosella Saulle<sup>16</sup>, Simona Vecchi<sup>16</sup>, Paolo Cappabianca<sup>9</sup>, Agostino Paoletta<sup>17</sup>, Alessandro Bozzao<sup>18</sup>, Marco Caputo<sup>19</sup>, Francesco Doglietto<sup>20</sup>, Francesco Ferraù<sup>21</sup>, Andrea Gerardo Lania<sup>22</sup>, Stefano Laureti<sup>23</sup>, Stefano Lello<sup>24</sup>, Davide Locatelli<sup>25</sup>, Pietro Maffei<sup>26</sup>, Giuseppe Minniti<sup>27</sup>, Alessandro Peri<sup>28</sup>, Chiara Ruini<sup>29</sup>, Fabio Settanni<sup>30</sup>, Antonio Silvani<sup>31</sup>, Nadia Veronese<sup>3</sup>, Franco Grimaldi<sup>32</sup>, Enrico Papini<sup>33</sup>, Americo Cicchetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>High School of Economy and Management of Health Systems, Catholic University of Sacred Heart, Rome; <sup>2</sup>AME Scientific Committee, Milan; <sup>3</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Endocrinology Department, Milan; <sup>4</sup>Ministry of Interior, Department of Firefighters, Public Rescue and Civil Defense, Rome; <sup>5</sup>Endocrinology, ASL Novara, Piedmont; <sup>6</sup>Endocrinology, Ospedale Santo Spirito, Rome; <sup>7</sup>Department of Clinical Medicine and Surgery, Endocrinology Section, 'Federico II' University of Naples, Naples; <sup>8</sup>Internal Medicine 2, Treviso Hospital, Treviso and Functional Department of Endocrinology and Metabolism, AULSS 2 Veneto; <sup>9</sup>Neurosurgical Clinic, Department of Neurosciences and Reproductive and Odontostomatological Sciences, Federico II' University of Naples, Naples; <sup>10</sup>Endocrinology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>11</sup>Department of Radiation Oncology, University of Messina, Messina; <sup>12</sup>Department of Biomedical and NeuroMotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Programma Neurochirurgia Ipofisi - Pituitary Unit, Bologna; <sup>13</sup>Endocrinology, Department of Clinical and Molecular Medicine, S. Andrea Hospital, Sapienza University of Rome, Rome; <sup>14</sup>Division of Neurology, Castelfranco Veneto and Treviso Hospital, Treviso Division of Neuro-Oncology, Department of Neuroscience "Rita Levi Montalcini", University of Turin, Turin; <sup>15</sup>Radiology Unit, Department of Advanced Biomedical Sciences, University "Federico II", Naples; <sup>16</sup>Department of Epidemiology, Lazio Region Health Service, Rome; <sup>17</sup>ULSS6 Euganea, Endocrinology, Padova; <sup>18</sup>Neuroradiology, S. Andrea Hospital, NESMOS Department (Neuroscience, Mental Health, Sensorial Organs), Sapienza University of Rome, Rome; <sup>19</sup>Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologia, Synlab SRL, Calenzano (FI); <sup>20</sup>Institute of Neurosurgery, Catholic University School of Medicine, Rome; <sup>21</sup>Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood 'G. Barresi', University of Messina, Messina; <sup>22</sup>Department of Biomedical Sciences, Endocrinology Unit, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Humanitas University, Rozzano (MI); <sup>23</sup>General Practitioner, USL Umbria 1, Perugia; <sup>24</sup>Department of Woman and Child Health and Public Health, Institute of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome; <sup>25</sup>Division of Neurosurgery, Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, ASST Sette Laghi, Varese; <sup>26</sup>Department of Medicine (DIMED), 3rd Medical Clinic, Padua University, Padua; <sup>27</sup>Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena, Siena; <sup>28</sup>Pituitary Diseases and Sodium Alterations Unit, AOU Careggi, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences "Mario Serio", University of Florence, Florence; <sup>29</sup>Department of Psychology, University of Bologna, Bologna; <sup>30</sup>Clinical Biochemistry Laboratory, City of Health and Science University Hospital, Turin; <sup>31</sup>Department of Neuro-Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; <sup>32</sup>AME past president, Udine; <sup>33</sup>Endocrinology, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM) - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Prolactinoma, the most common pituitary adenoma, is usually treated with dopamine agonist (DA) therapy like cabergoline. Surgery is second-line therapy, and radiotherapy is used if surgical treatment fails or in relapsing macroprolactinoma.

**Objective:** This study aimed to provide economic evidence for the management of prolactinoma in Italy, using a cost-of-illness and cost-utility analysis that considered various treatment options, including cabergoline, bromocriptine, temozolomide, radiation therapy, and surgical strategies.

Received: May 8, 2023

Accepted: November 22, 2023

Published online: January 9, 2024

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Michele Basile

michele.basile@unicatt.it



**Methods:** The researchers conducted a systematic literature review for each research question on scientific databases and surveyed a panel of experts for each therapeutic procedure's specific drivers that contributed to its total cost.

**Results:** The average cost of the first year of treatment was €2,558.91 and €3,287.40 for subjects with microprolactinoma and macroprolactinoma, respectively. Follow-up costs from the second to the fifth year after initial treatment were €798.13 and €1,084.59 per year in both groups. Cabergoline had an adequate cost-utility profile, with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of €3,201.15 compared to bromocriptine, based on a willingness-to-pay of €40,000 per quality-adjusted life year (QALY) in the reference economy. Endoscopic surgery was more cost-effective than cabergoline, with an ICER of €44,846.64. Considering a willingness-to-pay of €40,000/QALY, the baseline findings show cabergoline to have high cost utility and endoscopic surgery just a tad above that.

**Conclusions:** Due to the favorable cost-utility profile and safety of surgical treatment, pituitary surgery should be considered more frequently as the initial therapeutic approach. This management choice could lead to better outcomes and an appropriate allocation of healthcare resources.

**Keywords:** Bromocriptine, Cabergoline, Cost-utility, ICER, Prolactinoma

## Introduction

Prolactinoma is the most common prevalent type of pituitary adenoma, accounting for approximately 50% of all pituitary adenomas. The worldwide prevalence of prolactinoma is estimated to be around 50 cases per 100,000 population, with an annual incidence of 3-5 new cases per 100,000 individuals every year (1,2).

Based on tumor size, prolactinoma is classified as microprolactinoma (microP), <10 mm in diameter, or macroprolactinoma (MP), ≥10 mm in diameter. MicroPs are mainly found in women of childbearing age and MPs in men over 50.

In some cases, the adenoma produces other hormones in addition to prolactin (PRL; mainly growth hormone [GH]). PRL-secreting carcinomas are very rare and defined only by the presence of metastases (3). In most cases prolactinoma is a sporadic disease, but sometimes it can appear as part of genetic syndromes (1.5%-3% of cases), especially multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) (4) and familial isolated pituitary adenoma (FIPA) (5).

Morbidity (diabetes, cardiovascular disease, and cancer) is not increased (6) but in MPs there is an early mortality, possibly due directly or indirectly to the associated hypopituitarism.

In 2022, the Italian guidelines (GL) for the treatment of prolactinomas were developed through a collaborative effort between the Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and other national scientific societies involved in the management of PRL-secreting pituitary adenomas. This initiative aimed to provide evidence-based recommendations for the management of prolactinomas in Italy.

The development process of these guidelines followed the methodological approach developed by the National Centre for Clinical Excellence, Quality, and Safety of Care (*Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure*, CNEC) (7) with a focus on the recourse to high-quality evidence. This approach incorporates an *Evidence to Decision Framework* (EtD) to guide the decision-making process, ensuring the assessment of various

factors (i.e., resource utilization, outcomes, equity, acceptability, and feasibility) when formulating recommendations. The EtD provides a transparent and structured tool to incorporate evidence on benefits and harms, outcomes, resource use, equity, acceptability, and feasibility (8).

For this GL a multidisciplinary panel, consisting of clinical and methodological experts, was appointed with the aim to assess treatment strategies for PRL-secreting pituitary adenomas.

As suggested by the international guidelines from the Endocrine Society in 2011 (9) and the GL in 2022 (10), dopamine agonist (DA) is the standard first-line treatment approach for prolactinomas: it normalizes serum PRL levels in nearly 90% of patients with microP and in 75%-80% of patients with MP (11). Tumor shrinkage is reported in more than 90% of treatment-naïve MP patients (12). Cabergoline (Cab) and bromocriptine (Br) are the two DA that are available in Italy. The 2006 Pituitary Society guidelines for the management of prolactinomas (13) and the 2022 Italian Position statement for clinical practice (14) state that Cab is the first choice DA due to its efficacy, tolerability, and sustained effect. DA adverse events are usually transient and mild to moderate in severity. DA resistance is defined as the failure to normalize serum PRL levels and to achieve an at least 50% tumor size reduction on the maximally tolerated dose (15). DA resistance is more frequent in MP, in invasive tumors, and in male subjects (16). The opportunity of DA treatment discontinuation after long-term clinical and hormonal normalization (over 2 years) remains a partially unsettled issue (17).

After the introduction of DA, 50 years ago, neurosurgical therapy was discarded as the initial treatment and considered as a second-line therapy only. It was considered as appropriate only in case of resistance, escape, or intolerance to DA, after spontaneous or DA-induced cerebrospinal fluid leakage, or in patients unwilling for chronic treatment (13). However, due to the technical improvement of pituitary surgery, transsphenoidal surgery could now be considered as a first-line management option, given its





high efficacy rate in expert hands. In a recent meta-analysis, long-term disease remission after surgery was achieved in 74% of patients, regardless of the employed surgical technique (18). Specifically, long-term remission is reported in 83% of microP and in 60% of MP. Notably, remission rate rose to 89% for those MPs that were still confined within the sella turcica (18). The rate of major complications was as low as 1%-4% (19) and postsurgical recurrences were detected in up to 18% of cases at 5 years (20).

Patients who are partially resistant to medical treatment may benefit from neurosurgery even if only an incomplete tumor resection may be achieved (14). Surgical debulking may improve hormonal control, decreasing the postoperative dosage of Cab (21). After unsuccessful surgical treatment, patients who remain unresponsive to DA treatment should be offered radiotherapy (16), while surgery may be repeated in resistant or aggressive cases.

Radiotherapy is restricted to patients with surgical failure or relapsing MP and is mainly aimed at controlling tumor growth. Fractionated radiotherapy achieves tumor growth control in over 80% of cases and normalization of PRL levels in 20%-30% of the patients (22). A recent multicenter study with the use of stereotactic radiosurgery showed tumor growth control in 95% of treated adenomas and normalization of PRL levels in 43% and 54% of the patients at 5 and 8 years, respectively (23). Hypopituitarism is reported to occur in 25% of irradiated patients (23).

Chemotherapy should be considered in the minority of patients with resistance to DA therapy when, after surgical and radiation treatments, the tumor shows an unrelenting and rapid growth (1,24). The only treatment approved in this setting is temozolomide (25).

## Objective

The primary objective of this study was to assess the cost implications associated with different treatment options for prolactinoma, aiming to complement the existing evidence on their clinical effectiveness. These treatments include pharmacological alternatives such as Cab, Br, and temozolomide, as well as radiation therapy and surgical strategies employing endoscopic and microscopic techniques. The analysis was conducted from the perspective of the Italian National Health Service (NHS), integrated by a partial analysis of the social impact because it limited productivity losses related to the absence of patients and their carers from work. A further objective of the analysis was to assess the cost-utility profile of the alternatives to inform the policy making. The last goal was to provide comprehensive recommendations for the most cost-utility and efficient approaches to managing prolactinoma within the Italian NHS.

## Methods

### Literature review

The analysis entailed a first phase aimed to gather the available scientific economic evidence through a literature

review considering resources in making recommendations. The GL panel, the most significant source of information, played a pivotal role in developing the guidelines. The panel, consisting of 10 clinicians, was carefully composed following the principles of multiprofessionalism and multidisciplinary. This diverse group included five endocrinologists, three neurosurgeons, one radiation oncologist, and one neuro-oncologist, forming a team of highly experienced clinical professionals. This assembly of expert clinicians was responsible for validating the PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) model, which subsequently served as the foundation for various research activities, including literature reviews, meta-analyses, and economic analyses.

A systematic search was performed on the following scientific databases: MEDLINE, Embase, CINAHL, and Web of Science (since inception to January 2021) to identify full economic evaluations (i.e., cost-effectiveness/cost-utility/cost-benefit analyses) related to interventions for PRL-secreting pituitary adenomas. The search strategy for MEDLINE is shown in Supplementary Table 1.

**TABLE I** - Quality of life for health status employed in the probabilistic tree (37)

Health status	Utility [alpha; beta]	Distribution
<b>Health-related quality of life</b>		
Hypopituitarism	0.80 [4.2; 1.05]	Beta
Complications after surgery	0.50 [12; 12]	Beta
Complications after failure/relapse	0.40 [14.6; 21.9]	Beta
Diabetes insipidus	0.70 [6.8; 2.91]	Beta
Resistant prolactinoma	0.60 [9.4; 6.27]	Beta
Treatment with bromocriptine	0.80 [4.2; 1.05]	Beta
Treatment with cabergoline	0.90 [1.6; 0.18]	Beta
Surgical cure	1.00 [-1; 0]	Beta

No time or language limits were imposed for all the searches. References of retrieved items were searched for further studies meeting inclusion criteria. The review retrieved neither studies referring to the Italian context about the resources needed for the provision of the treatments under analysis nor their sustainability profile but was useful to determine the parameters to be considered in the economic valorization of the clinical therapeutic alternatives under analysis in the Italian setting.

### Survey

A survey was conducted among the members of the GL panel from various disciplines and regional healthcare systems in order to reconstruct a scenario consistent with the Italian clinical practice for the treatment of prolactinoma. The purpose of this survey was to investigate the parameters involved in the implementation of the therapeutic

strategies being assessed. Treatments with Cab, Br, transphenoidal surgery—with either microscopic or endoscopic technique—radiation treatment, or temozolomide were evaluated. For each pharmacological approach the survey investigated the following aspects: the average dosage, the number and type of diagnostic tests and visits provided for patients' initial assessment, the number and type of yearly diagnostic tests and visits for patients' follow-up. As to the other interventions, the survey investigated the number and type of diagnostic tests and visits provided in the prehospitalization phase, the total duration of the interventions, the drugs and average doses used during the interventions, the number, type, and time dedicated to each of the phases of the provision process by the professionals involved as well as the type and quantity of the employed disposable materials. The analysis also investigated the rates of recourse to all available alternatives in the clinical practice to estimate the average weighted cost per patient irrespective of the chosen treatment strategy. As the analysis considered the society perspective, the percentage of patients requiring support by a caregiver during and after the procedure was also investigated to obtain an estimate of the productivity losses sustained by patients and caregivers associated with the provision of the treatments under analysis.

### Micro-costing analysis

As to the economic valorization of the results achieved in the survey, a micro-costing analysis was performed. The developed micro-costing framework was based on standard methods of cost gathering and previous examples of micro-costing (26-31). This methodology allows for the identification of resources associated with the provision of the treatments and a more precise assessment of the costs of the healthcare interventions considered. Micro-costing is a valuation method commonly used in health economics, focusing on evaluating individual services or specific interventions over a given period of time. The primary aim of this approach is to achieve precise measurements of costs and benefits related to the provision of healthcare services (26,30) by taking into account both fixed and variable costs associated with care and considering local prices and the institutional frameworks where the care is delivered. One of the key features of micro-costing is its effort to incorporate all possible costs related to the service, even those that might not be readily observable (for instance, patients' and families' time dedicated to provision of the therapies) (26,30). To account for these, micro-costing may use shadow prices or employ various interpolation methods. By employing the micro-costing method, researchers and policymakers can obtain a more comprehensive and accurate understanding of the true costs of healthcare interventions, enabling informed decision-making and resource allocation in the healthcare sector (26,30). In the context of this study, the micro-costing method was adopted to allow a detailed and accurate analysis of the costs associated with different pharmacological and surgical treatments for prolactinomas. This approach allows a complete and accurate understanding of the direct and indirect costs associated

with a specific intervention or process, helping to provide a solid basis for cost analysis and evaluation of the cost-effectiveness of the strategies or interventions under consideration.

The micro-costing approach entails carrying out the following phases:

- *Resources identification*, where the resources necessary for the provision of the therapies under analysis are identified, defining roles and timing of each phase as well as the segments into which the process can be divided, thus allowing the costs to be associated with each operation performed or unit of material used, and allowing the total cost of such sub-activities to be estimated
- *Costs measurement*, involving the identification of the resources required for the provision of the treatments under analysis. To determine the cost of these resources, various sources were consulted, including the Tariff of Specialist Outpatient Service, AIFA transparency lists, and the scientific literature. For examinations and follow-up visits, the tariffs specified by the Italian Ministry of Health's nomenclature for outpatient specialist care were used as a reference (33). Additionally, the ex-factory prices of the active ingredients used in the treatments were extracted from the AIFA transparency lists (35,36). In order to valorize the time dedicated by healthcare professionals, patients, and caregivers, as estimated through the administration of the survey, to the provision of alternative under analysis and the productivity loss of patients/caregivers, reference was made to the ARAN (34) and the Job Pricing: All About Rewards—Salary Outlook 2019 (Available at: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione/>) (Supplementary Table 2-6)
- *Results valorization*, the measured resources are then multiplied by the corresponding unit costs. This calculation yields the total costs associated with each subtotal for each category of cost (e.g., treatment, follow-up costs, and other group costs) (Supplementary Table 8-50)
- *Cost aggregation*, where the total costs calculated for each of the subtotals within various cost categories are summed up to derive the overall costs associated with the entire pharmacology and surgery intervention. Finally, the subtotals from each category were summed up to calculate the full cost for the entire programs (26). The results of the micro-costing analysis are expressed in terms of full annual cost of the alternatives stratified by three time intervals: first year of treatment, from the second to the fifth year, and over 5 years since the beginning of the treatments. The cost of illness estimated the annual resources associated with the provision of the therapies for each of the three time intervals since their beginning.

The study excludes the out-of-pocket expenses incurred directly by patients from calculations. This decision was guided by the analytical approach, which primarily focuses on assessing the direct and indirect costs associated with healthcare and non-healthcare factors from a societal viewpoint. It did not conduct a specific survey targeting patients; instead,



the information was solely derived from healthcare providers, resulting in partial data availability. Since the questionnaire was designed for health professionals, the information on the social perspective was limited to productivity losses related to the absence of patients and their carers from work based on the duration and frequency of the administrations estimated in the survey.

### Cost-utility analysis

After completing the full cost calculation using the micro-costing approach, a cost-utility analysis (CUA) (32) was carried out to estimate the value for money profile of the treatments for microP patients in the Italian healthcare setting considering a willingness-to-pay (WTP) of €40,000/quality-adjusted life year (QALY) gained (26,38).

A CUA was developed to compare the pharmacological approaches (Cab and Br) with the surgical ones (endoscopic and microscopic surgery) considering a *lifetime* horizon. Both the analyses considered the NHS and societal perspectives, also including indirect costs expressed in terms of productivity losses sustained by the patient or his/her caregiver. The CUA analysis considered a hypothetical cohort of 1,000 patients and is based on a probabilistic tree built on the natural history of the disease: Cab and Br were compared with the recourse to endoscopic and microscopic surgery. The outcomes were expressed in terms of QALYs gained, while the costs attributable to the analyzed interventions were those obtained through the micro-costing analysis. In accordance with the recommendations of the Italian national guidelines, costs and outcomes that occur beyond the year were reduced by applying a discount of 3.0% as per Italian national guidelines (32). The costs were valued with reference to the year 2022.

The CUA results were reported in terms of *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER). The model was developed using Microsoft Excel® 365 MSO (version 2305 Build 16.0.16501.20074).

### Utilities and probabilities

The analysis adapted and integrated the approach used in the study by Jethwa et al (37), where the pharmacological treatments based on Cab and Br were compared with the use of endoscopic and microscopic surgery, within the Italian healthcare setting. Table I reports the utility associated with the health states characterizing the model based on the study by Jethwa et al (37). The highest utility is developed by patients achieving the surgical resolution of their disease, while the lowest utility is developed by patients experiencing complications after failure or relapse of surgical management. Table II also reports the transition probabilities extrapolated by Jethwa et al (37) that were employed in the probabilistic tree used for the analysis.

### Probabilistic tree

To perform the analysis, a probabilistic tree was structured based on the different therapeutic pathways and

possible outcomes (Fig. 1). The costs and QALYs for each health state were incorporated into this model along with the probabilities of all the health states relevant to the intervention. Expected values for each branch of the probabilistic tree were derived by weighting costs and utility (QALYs) by the probability to fall in each of the possible pathways.

### Sensitivity analysis

Both a one-way and probabilistic sensitivity analyses (PSA) were conducted to characterize the uncertainty surrounding the parameters and assess the robustness of the results. The drivers included in the analysis varied, assuming a range of uncertainty of  $\pm 20\%$  from their base-case value (39). Results were graphically represented through a tornado diagram; only the parameters with the highest impact on costs were graphically represented.

The investigation also included the development of a multi-way PSA to test (performing 1,000 Monte Carlo simulations) the robustness of the cost-utility model considering the simultaneous variation of all the parameters in their range of uncertainty (39). Each category of parameters was associated with a specific statistic distribution (e.g., normal for frequency parameters, Beta for probabilities and utilities) (26). Cost inputs were not considered in the PSA analysis, as these are values not associated with uncertainty as established at the Italian NHS level. PSA results are graphically represented on a cost-effectiveness plane displaying the variability between cost and effectiveness outcomes.

The authors have also analyzed net monetary benefit (NMB) that was calculated by assigning a monetary value to the incremental benefit achieved (equal to the product of the cost-effectiveness ceiling ratio for one unit of benefit and the number of units of benefit achieved), and subtracting from this the incremental cost (26). The incremental net monetary benefit (INB) measures the difference in NMB between alternative interventions, a positive incremental NMB indicating that the intervention is cost-effective compared with the alternative at the given WTP threshold (26). In this case the cost to derive the benefit is less than the maximum amount that the decision-maker would be willing to pay for this benefit. A negative NMB implies that an intervention should be rejected, as its value is less than the additional cost of the benefit.

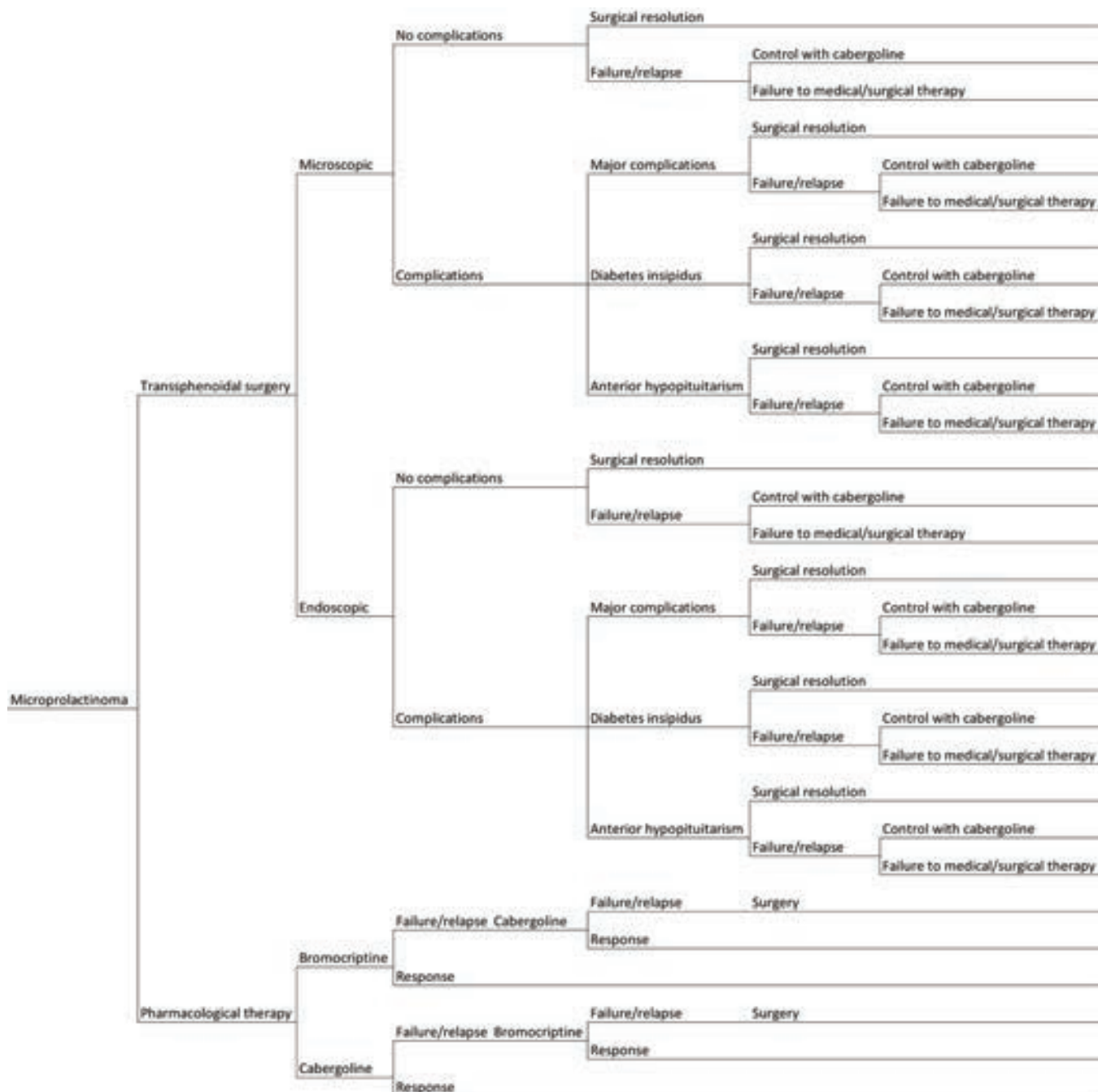
The calculation of the expected NMB and INB for each option across all iterations allowed for the definition of:

- the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) to compare the cost-effectiveness profile of the programs for varying values of the WTP;
- the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF) representing the probability that the optimal option is cost-effective at different WTP values;
- the expected value of perfect information (EVPI) curve determined, for a given WTP, by the difference between EVPI and the expected value with current information.

TABLE II - Transition probabilities employed in the probabilistic tree (37)

Transsphenoidal surgery	Microscopic surgery	No complications	97.50%	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Management with cabergoline	83.00% [3.42; 0.70]		
				Failure/relapse	10.00%	Medical/surgical therapy failure	17.00%		
				<b>Total</b>	<b>100.00%</b>			<b>100.00%</b>	
		Complications	2.50% [24.35;949.65]	Major complication	40.00% [14.6; 21.9]	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%
								100.00%	
				Insipid diabetes	20.00% [19.8; 79.2]	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%
						100.00%			
			Anterior hypopituitarism	40.00%	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%	
			<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>		
	Endoscopic surgery	No complications	98.00%	Surgical resolution	92.00% [1.08; 0.09]	Management with cabergoline	83.00% [3.42; 0.70]		
				Failure/relapse	8.00%	Medical/surgical therapy failure	17.00%		
						<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>	
Complications		2.00% [24.48; 1,199.52]	Major complication	40.00% [14.6; 21.9]	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%	
							100.00%		
			Insipid diabetes	0.50% [24.87; 4,949.13]	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%	
		Anterior hypopituitarism	59.50%	Surgical resolution	90.00% [1.6; 0.18]	Failure/relapse	10.00%		
		<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>			
Pharma therapy	Bromocriptine	Failure/relapse	46.00%	Failure/relapse	17.00%	Response	83.00% [3.42; 0.70]		
		Response	54.00% [10.96; 9.33]						
				<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>Total</b>	<b>100.00%</b>		
	Cabergoline	Failure/relapse	17.00%	Failure/relapse	46.00%	Response	54.00% [10.96; 9.33]		
		Response	83.00% [3.42; 0.70]						
				<b>Total</b>	<b>100.00%</b>	<b>Total</b>	<b>100.00%</b>		





**Fig. 1** - Graphical representation of the probabilistic tree based on the possible outcomes of the treatments under consideration for the management of microprolactinoma patients.

**Results**

**Micro-costing analysis**

Table III shows the results of the micro-costing analysis conducted. The total cost of the Cab approach in the first year is €1,586.04 and €2,267.46 in microP and MP, respectively. The cost item associated with the highest expense is that related to the exams/visits that the patient undergoes

for the initial evaluation (€523.34 and €722.68 in microP and MP, respectively). Since the second to the fifth year of treatment, the annual cost amounts to €807.32 and €1,078.26 in the two subgroups, respectively, with the item related to the acquisition of pharmacological therapy being the one associated with the highest expense in microP (€296.77). These costs undergo a reduction since the fifth year after the beginning of therapy, settling at a cost of €765.59 and €967.74 in microP and MP, respectively (*Supplementary Table 8-13*).



TABLE III - Results of micro-costing analysis

	Microprolactinoma			Macroprolactinoma		
	1st year	Subsequent years (2-5)	Subsequent years (>5)	1st year	Subsequent years (2-5)	Subsequent years (>5)
<b>Cabergoline</b>						
Pharmacological therapy	€417.33	€296.77	€296.77	€612.09	€370.96	€370.96
First visit	€523.34	N/A	N/A	€722.68	N/A	N/A
Follow-up	€388.78	€253.96	€212.22	€676.09	€450.70	€340.18
Indirect costs	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59
<b>Total</b>	<b>€1,586.04</b>	<b>€807.32</b>	<b>€765.59</b>	<b>€2,267.46</b>	<b>€1,078.26</b>	<b>€967.74</b>
<b>Bromocriptine</b>						
Pharmacological therapy	€101.54	€72.91	€72.91	€169.81	€141.18	€141.18
First visit	€470.45	N/A	N/A	€541.89	N/A	N/A
Follow-up	€300.50	€137.19	€109.41	€667.92	€339.23	€209.49
Indirect costs	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59	€256.59
<b>Total</b>	<b>€1,129.09</b>	<b>€466.69</b>	<b>€438.91</b>	<b>€1,636.21</b>	<b>€737.00</b>	<b>€607.26</b>
<b>Temozolomide</b>						
Pharmacological therapy	N/A	N/A	N/A	€5,549.61	N/A	N/A
First visit	N/A	N/A	N/A	€1,130.51	N/A	N/A
Follow-up	N/A	N/A	N/A	€994.91	€795.75	€757.47
Security check exams	N/A	N/A	N/A	€52.54	N/A	N/A
Indirect costs	N/A	N/A	N/A	€256.59	€256.59	€256.59
<b>Total</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€7,727.58</b>	<b>€1,052.34</b>	<b>€1,014.07</b>
<b>Endoscopic surgery</b>						
<b>Prehospitalization procedures</b>	<b>€498.60</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€498.60</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>Intervention</b>	<b>€5,995.72</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€5,995.72</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
Pharmacological therapy	€29.58	N/A	N/A	€29.58	N/A	N/A
Hospital stay	€3,273.71	N/A	N/A	€3,273.71	N/A	N/A
Healthcare professionals	€312.82	N/A	N/A	€312.82	N/A	N/A
Operating room	€2,159.50	N/A	N/A	€2,159.50	N/A	N/A
Postoperative checks	€220.11	N/A	N/A	€220.11	N/A	N/A
<b>Surgical complications</b>	<b>€309.45</b>	<b>€114.63</b>	<b>€114.63</b>	<b>€309.45</b>	<b>€114.63</b>	<b>€114.63</b>
Additional follow-up	€43.97	N/A	N/A	€43.97	N/A	N/A
Adjunctive drug therapy	€143.54	€114.63	€114.63	€143.54	€114.63	€114.63
Iatrogenic pathologies	€121.94	N/A	N/A	€121.94	N/A	N/A
<b>Follow-up—1st month</b>	<b>€119.88</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€119.88</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>Follow-up</b>	<b>€495.14</b>	<b>€205.27</b>	<b>€180.00</b>	<b>€573.85</b>	<b>€403.10</b>	<b>€308.29</b>
<b>Indirect costs</b>	<b>€1,399.95</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€1,399.95</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
Patient	€1,314.51	N/A	N/A	€1,314.51	N/A	N/A
Caregivers	€85.44	N/A	N/A	€85.44	N/A	N/A
<b>Total</b>	<b>€8,818.75</b>	<b>€319.91</b>	<b>€294.64</b>	<b>€8,897.45</b>	<b>€517.73</b>	<b>€422.93</b>
<b>Microscopic surgery</b>						
<b>Prehospitalization procedures</b>	<b>€445.76</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€445.76</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>Intervention</b>	<b>€6,227.72</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€6,227.72</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
Pharmacological therapy	€29.58	N/A	N/A	€29.58	N/A	N/A
Hospital stay	€3,370.00	N/A	N/A	€3,370.00	N/A	N/A
Healthcare professionals	€310.44	N/A	N/A	€310.44	N/A	N/A
Operating room	€2,195.97	N/A	N/A	€2,195.97	N/A	N/A
Postoperative checks	€321.73	N/A	N/A	€321.73	N/A	N/A
<b>Surgical complications</b>	<b>€236.17</b>	<b>€54.20</b>	<b>€54.20</b>	<b>€236.17</b>	<b>€54.20</b>	<b>€54.20</b>
Additional follow-up	€46.80	N/A	N/A	€46.80	N/A	N/A
Adjunctive drug therapy	€67.43	€54.20	€54.20	€67.43	€54.20	€54.20
Iatrogenic pathologies	€121.94	N/A	N/A	€121.94	N/A	N/A
<b>Follow-up—1st month</b>	<b>€119.88</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€119.88</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
<b>Follow-up</b>	<b>€583.46</b>	<b>€270.44</b>	<b>€262.76</b>	<b>€588.94</b>	<b>€392.77</b>	<b>€330.32</b>
<b>Indirect costs</b>	<b>€924.54</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€924.54</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
Patient	€913.13	N/A	N/A	€913.13	N/A	N/A
Caregivers	€11.41	N/A	N/A	€11.41	N/A	N/A
<b>Total</b>	<b>€8,537.54</b>	<b>€324.64</b>	<b>€316.96</b>	<b>€8,543.01</b>	<b>€446.97</b>	<b>€384.52</b>
<b>Radiation therapy</b>						
<b>Intervention</b>	<b>€1,730.30</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>	<b>€1,730.30</b>	<b>N/A</b>	<b>N/A</b>
Healthcare professionals	€1,210.58	N/A	N/A	€1,210.58	N/A	N/A
Materials	€101.04	N/A	N/A	€101.04	N/A	N/A
Structure	€418.68	N/A	N/A	€418.68	N/A	N/A
<b>Follow-up</b>	<b>€695.06</b>	<b>€615.72</b>	<b>€538.76</b>	<b>€695.06</b>	<b>€615.72</b>	<b>€538.76</b>
<b>Indirect costs</b>	<b>€788.70</b>	<b>€0.00</b>	<b>€0.00</b>	<b>€788.70</b>	<b>€0.00</b>	<b>€0.00</b>
Patient	€757.19	N/A	N/A	€757.19	N/A	N/A
Caregivers	€31.51	N/A	N/A	€31.51	N/A	N/A
<b>Total</b>	<b>€3,214.06</b>	<b>€615.72</b>	<b>€538.76</b>	<b>€3,214.06</b>	<b>€615.72</b>	<b>€538.76</b>



As to the Br treatment, the total cost in the first year is €1,129.09 and €1,636.21 in microP and MP, respectively. The cost item associated with the highest expense is that related to the exams/visits that the patient undergoes for the initial evaluation (€470.45) in microP and to follow-up in MP (€667.92). Since the second to the fifth year of treatment, the annual cost amounts to €466.69 and €737.00 in the two subgroups, respectively, with indirect costs being those associated with the highest expense in microP (€256.59) and follow-up in MP (€339.23). These costs undergo a reduction since the fifth year after the beginning of therapy, settling at a cost of €438.91 and €607.26 in microP and MP, respectively (Supplementary Table 14-19).

The temozolomide treatment is characterized by a total cost of €7,727.58 in the first year. The cost item associated with the highest expense is the follow-up (exams/visits that the patient undergoes for the initial assessment, accounting for €1,130.51). Since the second to the fifth year of treatment, the annual cost amounts to €1,052.34, with follow-up costs being those associated with the highest expense (€795.75). The costs are characterized by a decreasing trend since the fifth year of treatment, settling at a cost of €1,014.07 (Supplementary Table 20-24).

As for endoscopic surgery interventions in microP and MP, as shown in Table III, the overall cost in the first year is €8,818.75 and €8,897.45, respectively. Hospital stay is cost item associated with the highest expense (€3,273.71). Since the second to the fifth year of treatment, the annual cost amounts to €319.91 and €517.73 in the two subgroups, respectively, with follow-up costs being those associated with the highest expense (€205.27 in microP and €403.10 in MP). These costs decrease since the fifth year of treatment, settling at €294.64 and €422.93 in microP and MP, respectively (Supplementary Table 25-35).

As to the microscopic surgery interventions in microP and MP, as shown in Table III, the overall cost in the first year is €8,818.75 and €8,897.45, respectively. The cost item associated with the highest expenditure is the intervention itself (€5,995.72). Since the second to the fifth year of treatment, the annual cost amounts to €319.91 and €517.73 in the two subgroups, respectively, follow-up costs being those associated with the highest expense (€205.27 in microP and €403.10 in MP). These costs undergo a reducing trend since the fifth year of therapy, settling at an expense of €294.64 and €422.93 in microP and MP, respectively (Supplementary Table 36-46).

Finally, as for the radiation therapy, Table III reports the various cost items analyzed for the provision of this strategy: the highest cost is associated with the intervention (€1,730.30), while the procedures related to follow-up have a less significant impact on the overall cost. The total cost of the radiation therapy amounted to €3,214.06, with annual follow-up costs of €615.72 between the second and the fifth year and €538.76 in subsequent years.

In general, the total cost for the first year of treatment ranges between €1,129.09 and €8,818.75 for microP and €2,267.46 and €8,897.45 for MP, depending on the treatment option. For subsequent years, the total costs range from €294.64 to €807.32 for microP and €422.93 to €1,078.26 for MP, depending on the treatment option and

the number of years elapsed since diagnosis (Supplementary Table 47-50).

The contribution provided by the caregiver or family members was also considered (see Tab. III). The analysis showed that the average absorption of resources per patient with either microP or MP is in the first year equal to:

- Cab: €1,586.04 vs €2,267.46;
- Br: €1,129.09 vs €1,636.21;
- Temozolomide: not calculated in microP (inappropriate treatment) vs €7,738.80;
- Endoscopic surgery: €8,818.75 vs €8,897.45;
- Microscopic surgery: €8,506.63 vs €8,512.11;
- Radiation therapy: not calculated in microP (inappropriate treatment) vs €3,214.06.

As for the loss of patients and caregivers' productivity, costs are €256.59 for pharmacological therapies, €1,399.95 and €924.54, respectively, for endoscopic and microscopic surgery, and €788.70 for irradiation. In the present analysis, costs related to the healthcare personnel (time dedicated to provision of treatments) may be interpreted as *opportunity costs*: these costs are sustained by the healthcare structure irrespective of the number of services provided; the analysis tried to allocate the share of such costs absorbed in the provision of the treatments under analysis. In other words, the personnel continue to receive salaries regardless of the choice to provide the analyzed service or not. These costs reflect the resources that could be redirected for other purposes within the healthcare system.

The analysis also investigated the recourse rates of the therapies under analysis (see Tab. IV): it emerged that the

TABLE IV - Estimated full costs of therapeutic procedures

Procedure	Recourse use	1st year	Following years	
			(2nd-5th)	(beyond 5th)
<b>Microprolactinoma</b>				
Cabergoline	91.44%	€1,586.04	€807.32	€765.59
Bromocriptine	1.71%	€1,129.09	€466.69	€438.91
Temozolomide	0%	N/A	N/A	N/A
Endoscopic surgery	10.63%	€8,818.75	€319.91	€294.64
Microscopic surgery	0.86%	€8,537.54	€324.64	€316.96
Radiation	0%	N/A	N/A	N/A
<b>Total weighted cost</b>		<b>€2,558.91</b>	<b>€798.13</b>	<b>€754.85</b>
<b>Macroprolactinoma</b>				
Cabergoline	91.44%	€2,267.46	€1,078.26	€967.74
Bromocriptine	1.71%	€1,636.21	€737.00	€607.26
Temozolomide	1.14%	€7,738.80	€1,052.34	€1,014.07
Endoscopic surgery	10.63%	€8,897.45	€517.73	€422.93
Microscopic surgery	0.86%	€8,512.11	€446.97	€384.52
Radiation	2.46%	€3,214.06	€615.72	€538.76
<b>Total weighted cost</b>		<b>€3,287.53</b>	<b>€1,084.59</b>	<b>€968.37</b>



pharmacological therapy with Cab is the most used strategy (91.44%), while the treatment with the lowest rate of use is the microscopic surgery (0.86%). By weighing the total cost of the treatments by their recourse rates, it was possible to calculate the overall average cost of managing prolactinoma. For microP and MP, respectively, the average cost in the first year is €2,558.91 and €3,287.40, respectively. Patient's monitoring in the period since the second to the fifth year is associated with an average annual cost of €798.13 and €1,084.59 in the two groups, respectively. These costs undergo a reduction trend since the fifth year after the beginning of the treatment, settling at €754.85 and €968.37 in microP and MP, respectively.

### Cost-utility analysis

Table V presents the results of a CUA for different therapeutic actions, comparing their effectiveness in terms of QALYs gained and provision costs. The first row shows the results for the therapeutic strategy based on Br, with 0.7939 QALYs gained at a cost of €3,616.94. Br thus resulted in the alternative associated with the lowest achievable QALYs and costs, and was considered as the reference strategy to calculate the incremental cost-utility ratios. Cab is associated with 0.8628 QALYs gained at a cost of €3,837.39. It shows a difference ( $\Delta$ ) of 0.07 QALYs gained and an additional cost of €220.45 compared to Br. The ICER for Cab compared to Br is €3,201.15. Microscopic surgery is associated with 0.9656 QALYs gained at a cost of €8,589.85. It indicates an increase of 0.10 QALYs gained and an additional cost of €4,752.47 compared to Br. The ICER for microscopic surgery is €46,196.78. Endoscopic surgery allows to achieve 0.9725 QALYs at a cost of €8,759.85. It shows a slight increase of 0.01 QALYs and an additional cost of €169.99 compared to Br. The ICER for endoscopic surgery is thus equal to €24,680.91.

As microscopic surgery is extendedly dominated (26) by endoscopic surgery, the CUA compares the remaining three options (see Tab. VI), with the following incremental cost-utility ratios: Cab: €3,169.96; endoscopic surgery: €44,846.64.

**TABLE V** - Results of cost-utility analysis for therapeutic actions

	QALYs	Costs	$\Delta$ QALYs	$\Delta$ Costs	ICER
Bromocriptine	0.7939	€3,616.94	–	–	–
Cabergoline	0.8628	€3,837.39	0.07	€220.45	€3,201.15
Microscopic surgery	0.9656	€8,589.85	0.10	€4,752.47	€46,196.78
Endoscopic surgery	0.9725	€8,759.85	0.01	€169.99	€24,680.91

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life year.

**TABLE VI** - Final results of cost-utility analysis for therapeutic actions

	QALYs	Costs	$\Delta$ QALYs	$\Delta$ Costs	ICER
Bromocriptine	0.7939	€3,616.94	–	–	–
Cabergoline	0.8628	€3,837.39	0.07	€220.45	€3,201.15
Endoscopic surgery	0.9725	€8,759.85	0.11	€4,922.46	€44,846.64

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALY = quality-adjusted life year.

Considering a WTP of €40,000/QALY (38), the baseline findings show Cab to have high cost utility and endoscopic surgery just a tad above that.

### One-way sensitivity analysis

Figure 2A shows the results of the one-way sensitivity analysis (OWSA) between Cab and Br treatment. The parameter whose variation mostly affects the base-case results is the utility associated with the remission health state in patients treated with Br: when decreasing the value of this parameter, Cab becomes strongly dominant (less costly and more effective) as compared to Br (ICER to –€163.92). Conversely, when the absolute value of this parameter increases, the baseline ICER equals €6,439.36, reducing the cost-effectiveness profile of Br. The second parameter with a significant impact on the base-case results is the probability of remission on Cab treatment. When this parameter was set at its lower bound, the ICER increased to €7,004.33. Conversely, setting it at the upper bound yielded a decrease in ICER to €1,054.49.

Figure 2B presents the OWSA comparing endoscopic surgery with Cab. The parameter that has the most significant impact on the base-case results is the utility associated with surgical cure: when this parameter is at its lower bound, the ICER decreased to –€68,598.10. In this scenario, endoscopic surgery is dominated (costlier and less effective). Being “1” the base case and the maximum value for this parameter, the graph only considers a decreasing variation and thus represents only one arm. The second parameter with a significant impact on the base-case results is the probability of cure after endoscopic surgery. When this parameter was set at its lower bound, the ICER increased to €91,049.15. Conversely, setting it at the upper bound yielded a decrease in ICER to €35,658.48.

### Probabilistic sensitivity analysis

The results of the 1,000 simulations performed were presented on a cost-effectiveness plan, where each point





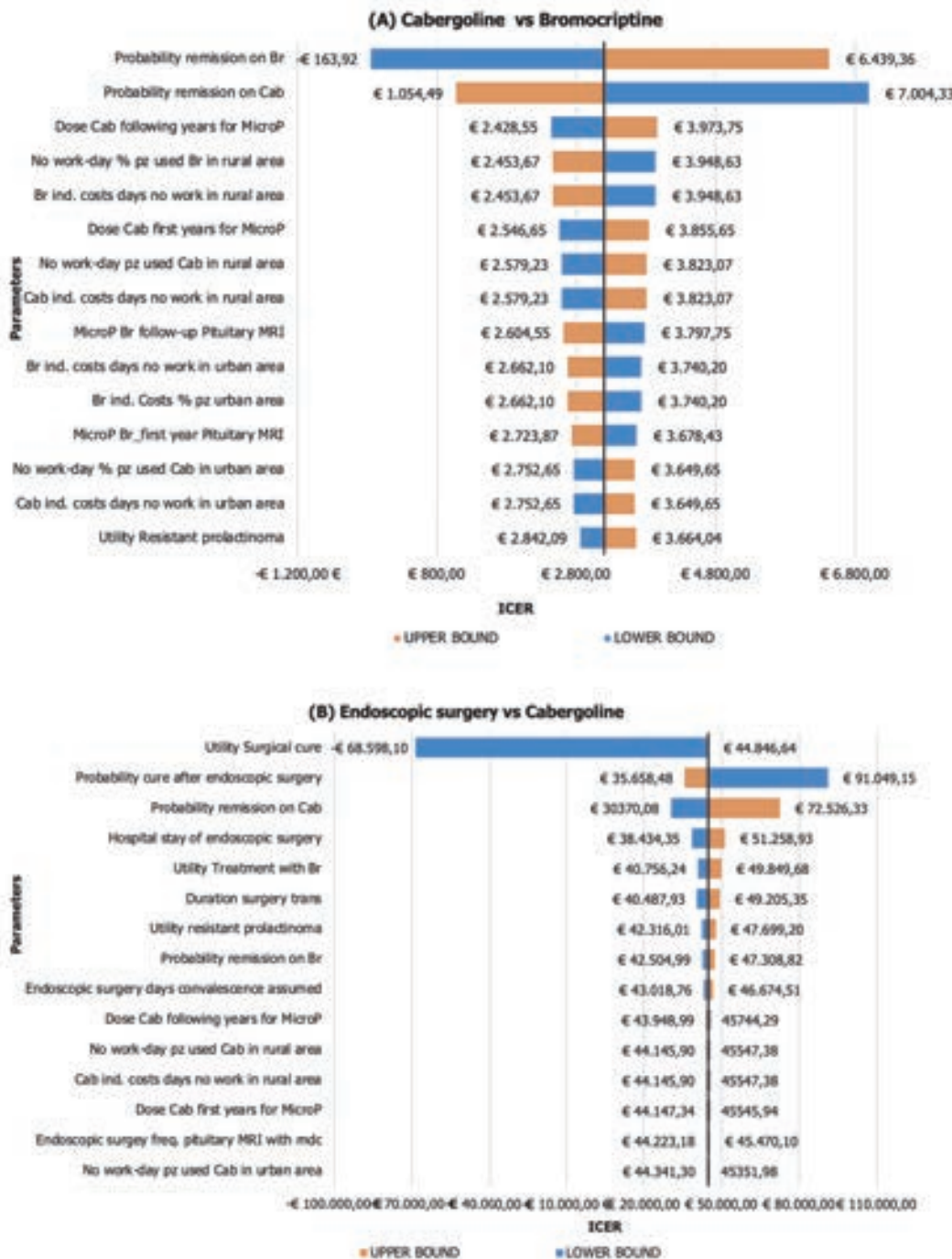


fig. 2 - One-way sensitivity analysis: A) Cabergoline vs bromocriptine; B) endoscopic surgery vs cabergoline. CER = incremental cost-effectiveness ratio; MRI = magnetic resonance imaging.

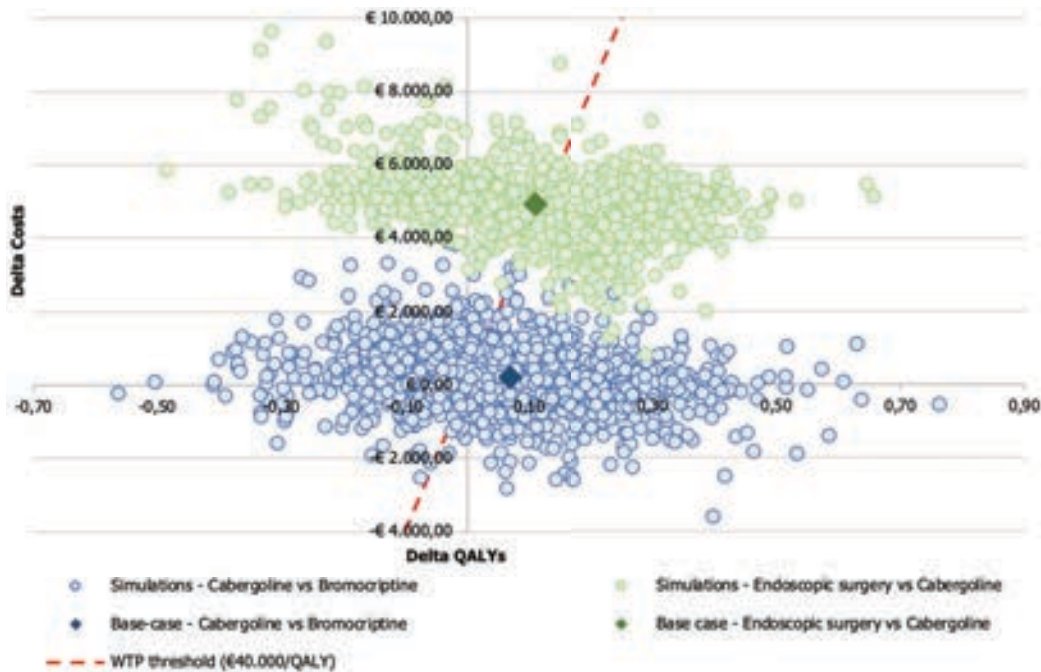
corresponds to a different simulation of the model during PSA. The cost-effectiveness plan highlights the variation from the base-case results.

Figure 3 reports the results of cost-effectiveness plan for the comparison between Cab and Br and endoscopic surgery and Cab.

Table VII reports the percentages of simulations falling in each region of cost-effectiveness plane. The simulations from the PSA based on the comparison of Cab and Br revealed the following outcomes: in 24.80% of the simulations, Cab dominated Br, indicating its superior effectiveness

and lower costs. Additionally, there are 28.20% of simulations where Cab was cost-saving or dominated compared to Br. In 32.80% of the simulations, Br was neither cost-effective nor cost-saving compared to Cab. In 2.30% of the simulations, Cab is not cost-effective (more effective and costly than the alternative but above the WTP threshold). Lastly, in 11.90% of the simulations, Cab is less effective and costly than Br. In summary, the PSA results indicate that Cab is generally more cost-effective than Br, with a considerable proportion of simulations showing Cab as dominant or cost-effective.





**Fig. 3** - Results of probabilistic sensitivity analysis: comparing cabergoline vs bromocriptine and endoscopic surgery vs cabergoline. QALY = quality-adjusted life year; WTP = willingness-to-pay.

**TABLE VII** - Percentage of simulations falling in the several regions of cost-effectiveness plane

	% ICER Cab vs Br	% ICER End vs Cab
NW—Dominated	24.80%	23.30%
SE—Cost-saving	28.20%	0.00%
NE—Cost-effective	32.80%	51.50%
NE—Not cost-effective	2.30%	25.20%
SW—Trade-off	11.90%	0.00%
<b>Check</b>	<b>100.00%</b>	<b>100.00%</b>

Br = bromocriptine; Cab = cabergoline; End = endoscopic surgery; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; NE= North East; NW = North West; SE = South East; SW = South West.

The simulations performed in the comparison between endoscopic surgery and Cab yielded the following outcomes: in 23.30% of the simulations, endoscopic surgery was dominated by Cab, indicating that endoscopic surgery is both more effective and less costly than Cab. However, in 51.50% of the simulations, endoscopic surgery was cost-effective compared to Cab, suggesting that it may provide sufficient benefits to justify its higher costs in the majority of the scenarios. Notably, there were no simulations demonstrating endoscopic surgery as cost-saving.

In 25.20% of the simulations, endoscopic surgery is not cost-effective compared to Cab. These findings emphasize that endoscopic surgery appears to be the more favorable option in terms of cost-effectiveness, while Cab may not offer a cost-effective alternative in most scenarios evaluated by the PSA.

The average modeled NMB from the comparison between Cab and Br was €2,232.87 considering a WTP threshold of €40,000/QALY. In contrast, for the comparison between endoscopic surgery and Cab, the NMB was negative and equal to -€434.20.

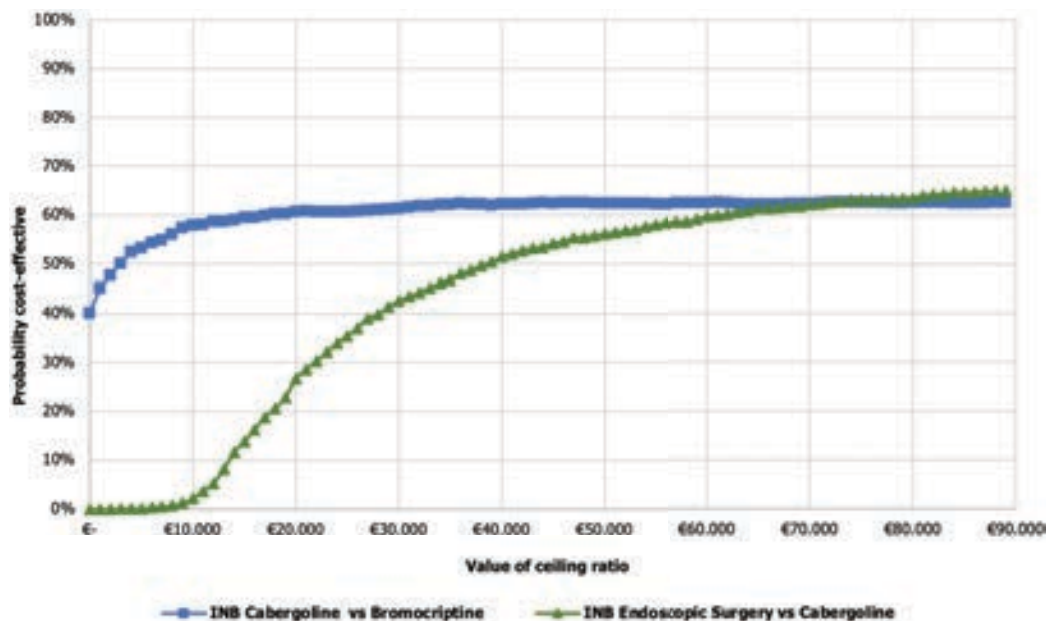
The results were also expressed in terms of CEAC to determine the probability for the surgical strategies to be cost-effective for varying values of the WTPs per QALY gained, including the baseline €40,000/QALY acceptability threshold. The CEAC (Fig. 4) shows the probability that each alternative remains cost-effective for varying values of the WTP. The INB of Cab vs Br demonstrates that ~62.30% of the PSA simulations fall within the acceptable range of €40,000. On the other hand, for endoscopic surgery vs Cab, the analysis shows that ~51.60% of the simulations fall within the acceptable range. This indicates a high probability for Cab to be cost-effective, as Cab and endoscopic surgery fall within the acceptable threshold of cost-effectiveness.

Figure 5 illustrates the Cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF) determined from the comparisons previously shown in Figure 4. In the Cab vs Br comparison, the CEAF is at 62.5%, indicating that Cab is cost-effective vs Br up to a WTP threshold of €71,000.

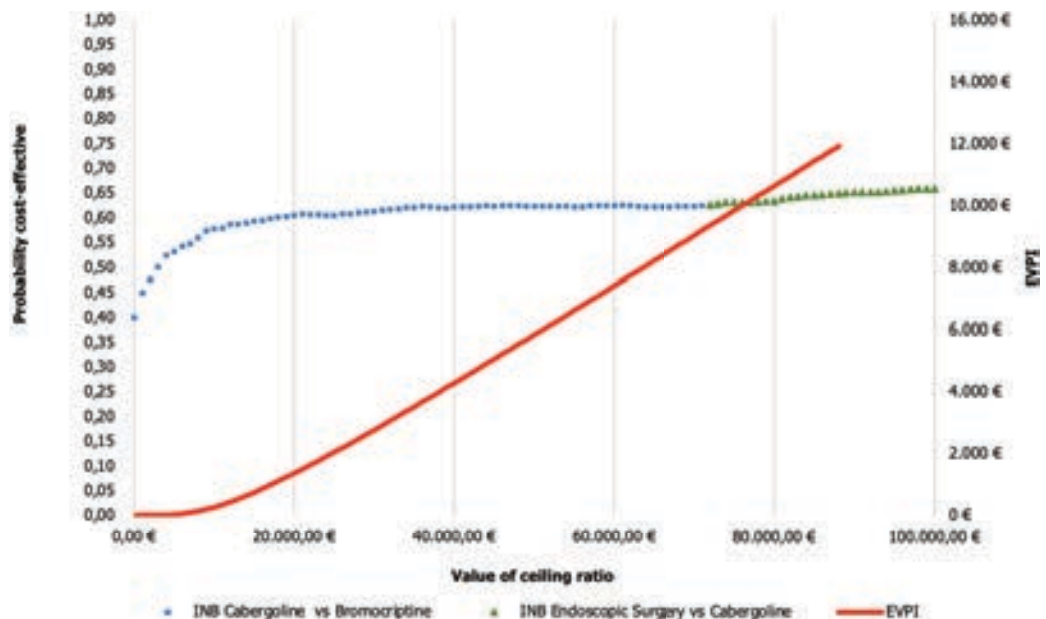
On the other hand, in the comparison between endoscopic surgery vs Cab, the frontier is at 62.7%, suggesting that endoscopic surgery is even closer to being considered cost-effective compared to the previous alternatives considering a WTP threshold over €71,000.

In this case, the EVPI is €4,301.99 per patient, indicating that it would be convenient to spend up to this amount to gather further information to reduce uncertainty and obtain perfect information about the decision assuming a WTP threshold of €40,000/QALY.





**Fig. 4** - Cost-effectiveness acceptability curve of cabergoline vs bromocriptine and endoscopic surgery vs cabergoline. INB = incremental net monetary benefit.



**Fig. 5** - CEAF and EVPI of cabergoline vs bromocriptine and endoscopic surgery vs cabergoline. EVPI = expected value of perfect information; INB = incremental net monetary benefit.

**Discussion**

Since the late 1970s, pharmacological therapy with DAs has become the established standard of care for prolactinomas due to their proven effectiveness in reducing hormone secretion and tumor size. DAs have been used successfully in the majority of prolactinoma cases, while neurosurgery was progressively restricted to a minority of patients, namely those intolerant or resistant to pharmacological therapy and characterized by aggressive tumors (9).

In recent years, the technical progress in surgical procedures resulted in a significant improvement in neurosurgical outcomes that was paralleled by the decrease of adverse events' rates. Currently, neurosurgery can be considered as an initial treatment also for non-aggressive prolactinomas. Surgical indications were extended, in cases where patients who are unwilling to undergo a long-term drug therapy, to micro- and macro-adenomas as well (18,19). In these cases, surgical treatments are appreciated by patients (40) and mostly characterized by a favorable sustainability profile (37).



At the best possible accuracy level, the study assessed the costs associated with either the pharmacological or surgical interventions for patients affected by microP or MP. The results of a survey among a panel of clinicians with proven clinical experience operating in the Italian healthcare setting were used for this scope. The survey investigated about the drugs, tests, visits, and health professionals involved in the provision process of the treatments under analysis.

The CUA by Jethwa et al (37) for the subgroup of patients with microP was adapted to the Italian healthcare setting. Cab resulted as a more cost-effective treatment than Br, with an ICER of €3,201.15/QALY. Furthermore, when comparing surgical options, microscopic surgery was found to be dominated by endoscopic surgery, indicating that endoscopic surgery provides better outcomes at a lower cost. Regarding the ICER for endoscopic surgery, it was estimated to be €44,846.64, representing the additional cost per QALY gained compared to Cab treatment. The baseline findings reveal that endoscopic surgery is just slightly above the WTP threshold of €40,000/QALY in the reference economy (38), while Cab proves to have high cost utility. These updated results provide valuable insights for decision-makers in choosing the most efficient treatment options for patients with microP. The findings highlight the importance of considering both clinical outcomes and costs to optimize healthcare resource allocation and improve patient outcomes.

Large-scale implementation of a shift from DA to surgery as the first-line approach for prolactinomas deserves a few comments. The favorable results reported in the literature were obtained in centers of excellence that are not easily accessible from all areas of the country. A pituitary neurosurgeon with specific expertise is requested to perform at least 50 pituitary surgeries per year and work in a multidisciplinary pituitary team (41). The working group should include an endocrinologist and a neuroradiologist but the participation of a neuro-ophthalmologist, a neuro-oncologist, a radiotherapist, and a pathologist is advisable as well.

Based on these considerations, two management scenarios can be foreseen in the medium term. Patients may be addressed to centers with lower experience, at the cost of obtaining suboptimal results or, alternatively, to centers of excellence, thus resulting in delayed admission times and overdue interventions, in the case of pituitary diseases that need a rapid action, such as severe hypercortisolism due to adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-secreting adenomas and tumors abutting optical pathways.

Unfortunately, an "official" report of transsphenoidal surgeries performed each year in Italy is not available, because the diagnosis-related group (DRG) coded as 286 includes both adrenal and pituitary surgeries (3,190 in 2019 according to the 2020 annual report of the Italian Ministry of Health). Regional health departments were required to provide these data but only three regions satisfied the requests (Lombardy, Veneto, and Emilia-Romagna). The population of those three regions accounts for approximately one-third of the total Italian population. By adding up the number of operations performed in these regions in 2019 (before the drastic drop due to COVID-19 pandemic) and using an arbitrary correction factor to adjust for their higher pull effect for patients living

elsewhere (thus multiplying the total for 2.7 instead of 3), the total annual figure of transsphenoidal surgeries performed in Italy can be estimated to be around 2,400. This would represent three-fourths of the real total of adrenal and pituitary operations officially reported, which is a reliable fraction.

Presently, 5%-10% of pituitary surgeries in Italy are performed for prolactinomas. The number of operations performed with curative intent is widely variable between Italian healthcare structures, but it can be arbitrarily assumed that 90% of prolactinomas are operated upon for optical pathway compression, for aggressive growth, or for resistance to medical therapy. We postulate that the implementation of this GL might result in an increase in the annual number of surgeries performed as first-line treatment for prolactinomas.

The cost increment for each neurosurgical intervention replacing long-term DA therapy for microP can be estimated at €3,938 over 10 years. This increased expenditure is due to the difference between the €12,581 average cost of endoscopic neurosurgery and the €8,643 average cost of Cab therapy. These two estimates were obtained by adding the first-year cost of treatment to the annual costs from the second to the fifth year, multiplied by 4, plus the annual cost after the fifth year, multiplied by 5. The corresponding estimate for MP is €1,664 that represents the difference between the €13,083 average cost of endoscopic neurosurgery and the €11,419 average cost of Cab therapy. Accordingly, the estimated excess raw cost for Italian NHS could initially range from €1,600 to €12,000 per year. Thus, if the proportion of prolactinoma patients undergoing neurosurgery as first-line treatment would increase by 10% yearly (a conservative and arbitrary fraction), the NHS excess cost could rise to €7,000-32,000 in a three-year period.

In Italy, the reimbursement for any service in public health structures is established by regulatory authorities. Transsphenoidal adenomectomy surgery (ICD9-CM 07.6 and 07.7) results in the maximum reimbursement of €7,695 for ordinary hospitalization but does not consider costs related to long-term follow-up. By applying the costs applied by the Italian NHS and taking into account the expected additional costs in the first year for the complementary services, the total expenditure can be established. For microP the €5,596 amount calculated for the net cost of the intervention should be subtracted from the €8,819 total cost for the first-year management. Then, the €7,695 sum of the NHS reimbursement should be added, so bringing the total cost over 10 years to €13,680. Similarly, for MP the €8,897 total estimated cost for the first year should be subtracted by the €5,596 cost calculated for the operation. Then, the €7,695 sum of the NHS reimbursement should be added, so bringing the total sum over 10 years to €15,182. The difference between the two figures is, respectively, €5,037 and €3,763 for the adenomectomy of microP and MP. Therefore, the rounded estimate of the increase in annual costs for the NHS foresees a range from €4,000 to €20,000 (10% increase in elective interventions) to €16,000 to €40,000 (30% increase in elective interventions).

Though a conclusive estimate of the variation of annual expenses cannot be performed, the cost-efficacy analysis appears in favor of Cab therapies.



## Study limitations

The present study has several limitations that should be acknowledged. Firstly, due to the absence of literature specifically addressing the management of patients with prolactinomas in the Italian context, a survey was conducted to gather relevant data. While this survey provided valuable information, it may not capture all the nuances and complexities of the Italian healthcare system. The results achieved are thus not generalizable.

Another limitation is that many of the values used in the model are based on a cost-effectiveness analysis conducted in the United States, which may not be directly translated to the Italian setting. Assumptions had to be made to fill in the gaps where numerical values or ranges were unavailable, such as assigning QALYs to different outcomes. Although efforts were made to create the best estimation, the model may not perfectly reflect the real-world scenario.

Other limitations include the fluctuation of prices for surgical devices, which can impact the overall costs. The risk of surgical complications and related costs is likely to be higher in real practice compared to the rates reported by specialized centers, where outcomes may be more optimized.

There might also be an overestimation of costs associated with surgical procedures due to the assumption of a similar follow-up intensity for pharmacological treatments and surgical alternatives. The recurrence rate of prolactinomas after surgical remission is low (42), suggesting that postsurgical follow-up may be less intense compared to the pharmacological therapy.

The costs of replacement therapies and follow-up resulting from surgery-induced hypopituitarism are additional factors that could impact the overall cost analysis.

Another limitation needs to be considered, that is, the costs associated with the healthcare professionals for surgical interventions, including the time imputable to pauses between operations and nonsurgical times: this includes activities such as dressing and undressing procedures, patient information, obtaining informed consent, operating room cleaning, and monitoring patients during the weaning process from anesthesia.

Lastly, the study includes the potential overestimation of the costs of informal care due to the assumption that patients' relatives substitute working hours and the exclusion of out-of-pocket expenses, as the information was solely derived from healthcare providers, who could provide only partial information regarding patients' and caregivers' productivity losses related to the absence of patients and their carers from work.

As a result, some assumptions needed to be made to complete the model. Although this model may not be a perfect reflection of the real world, it represents an attempt to make the best estimation considering the available evidence and data limitations. Future research should aim to address these limitations and provide more accurate and context-specific data for cost analyses in the management of prolactinomas in the Italian healthcare system.

## Conclusions

The surgical treatments considered in the analysis are characterized by a favorable cost-utility profile as compared to the pharmacological approaches. It is thus desirable in the future to witness a rise in the recourse to surgery as a first-line treatment for prolactinomas. This strategy could provide improved outcomes for the patients together with a more appropriate allocation of healthcare resources.

Further research and data collection should be realized to fill the existing gap in the scientific literature, to gain a more accurate understanding of the economic impact of different management strategies for prolactinomas within the Italian healthcare system as by continuously evaluating and refining cost-effectiveness analyses, healthcare providers and policy-makers can make informed decisions to optimize patient care and resource allocation in the management of prolactinomas.

## Disclosures

Conflicts of interest: The authors and the members of the panel declare no potential conflict of interest to be disclosed.

Financial support: Financial support for this study was provided by Associazione Medici Endocrinologi (AME).

## References

1. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101-290. [CrossRef PubMed](#)
2. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27. [CrossRef PubMed](#)
3. Olarescu NC, Perez-Rivas LG, Gatto F, et al; EYRC (Enea Young Researcher Committee). Aggressive and Malignant Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):57-69. [CrossRef PubMed](#)
4. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the Dutch MEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3288-3296. [CrossRef PubMed](#)
5. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):E373-E383. [CrossRef PubMed](#)
6. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARs study. *Endocr Connect.* 2017;6(8):580-588. [CrossRef PubMed](#)
7. Iannone P, Coclite D, Fauci AJ, Graziano G, Napoletano AM. [Italian guidelines in accordance with the new National Guidelines System: critical issues and perspectives]. *Recenti Prog Med.* 2017;108(9):360-362. [CrossRef PubMed](#)
8. Morgano GP, Parmelli E, Amato L, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines]. *Recenti Prog Med.* 2018;109(5):272-293. [CrossRef PubMed](#)
9. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288. [CrossRef PubMed](#)



10. Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. Terapia dei prolattinomi. 2022. [Online](#) (Accessed April 2023)
11. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2518-2522. [CrossRef PubMed](#)
12. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2247-2252. [CrossRef PubMed](#)
13. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265-273. [CrossRef PubMed](#)
14. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(3):1-P33. [CrossRef PubMed](#)
15. Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary.* 2003;6(1):19-27. [CrossRef PubMed](#)
16. Maiter D. Management of dopamine agonist-resistant prolactinoma. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):42-50. [CrossRef PubMed](#)
17. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2023-2033. [CrossRef PubMed](#)
18. Zamanipour Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32-e41. [CrossRef PubMed](#)
19. Tampourlou M, Trifanescu R, Paluzzi A, Ahmed SK, Karavitaki N. Therapy of endocrine disease: surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):R89-R96. [CrossRef PubMed](#)
20. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012;15(1):71-83. [CrossRef PubMed](#)
21. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(5):779-786. [CrossRef PubMed](#)
22. Sheplan Olsen LJ, Robles Irizarry L, Chao ST, et al. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2012;15(2):135-145. [CrossRef PubMed](#)
23. Hung YC, Lee CC, Yang HC, et al. The benefit and risk of stereotactic radiosurgery for prolactinomas: an international multicenter cohort study. *J Neurosurg.* 2019;133(3):1-10. [CrossRef PubMed](#)
24. Trouillas J, Delgrange E, Wierinckx A, et al. Clinical, pathological, and molecular factors of aggressiveness in lactotroph tumours. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):70-76. [CrossRef PubMed](#)
25. McCormack A, Dekkers OM, Petersenn S, et al; ESE Survey Collaborators. Treatment of aggressive pituitary tumours and carcinomas: results of a European Society of Endocrinology (ESE) survey 2016. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(3):265-276. [CrossRef PubMed](#)
26. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4th ed. Oxford University Press; 2015:253-255.
27. Perazzo H, Jorge MJ, Silva JC, et al. Micro-costing analysis of guideline-based treatment by direct-acting agents: the real-life case of hepatitis C management in Brazil. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):119. [CrossRef PubMed](#)
28. Edwards RT, Céilleachair A, Bywater T, Hughes DA, Hutchings J. Parenting programme for parents of children at risk of developing conduct disorder: cost effectiveness analysis. *BMJ.* 2007;334(7595):682. [CrossRef PubMed](#)
29. Griffith GL, Edwards RT, Gray J, et al. Estimating the survival benefits gained from providing national cancer genetic services to women with a family history of breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(10):1912-1919. [CrossRef PubMed](#)
30. Kinsella S. Ten lessons for micro-costing in health economics. Department of Economics, Kemmy Business School, University of Limerick; 2008.
31. Morris S, Devlin N, Parkin D, Spencer A. Economic analysis in healthcare. John Wiley & Sons; 2012.
32. Fattore G. Proposta di Linee Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic.* 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
33. Ministero della Salute M. Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. [Online](#) Accessed July 2023.
34. Agenzia per la Rappresentanza Negoziante delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN). [Online](#) Accessed July 2023.
35. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista di Trasparenza AIFA, Farmaci di Fascia H. [Online](#) Accessed July 2023.
36. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Lista di Trasparenza AIFA, Farmaci di Fascia A. [Online](#) Accessed July 2023.
37. Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Cost-effectiveness analysis of microscopic and endoscopic transsphenoidal surgery versus medical therapy in the management of microprolactinoma in the United States. *World Neurosurg.* 2016;87:65-76. [CrossRef PubMed](#)
38. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of economic evaluations on pricing of medicines reimbursed by the Italian National Health Service. *PharmacoEconomics.* 2023;41(1):107-117. [CrossRef PubMed](#)
39. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare. Vol 3. Oxford: OUP; 2010.
40. Baussart B, Villa C, Jouinot A, et al. Pituitary surgery as alternative to dopamine agonists treatment for microprolactinomas: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(6):783-791. [CrossRef PubMed](#)
41. Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, et al; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489-498. [CrossRef PubMed](#)
42. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovannelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3180-3186. [CrossRef PubMed](#)



# Il futuro delle forme di distribuzione dei farmaci in regime di Servizio Sanitario Nazionale

Massimo Medaglia<sup>1</sup>, Giuliano Buzzetti<sup>1</sup>, Marco Cossolo<sup>2</sup>, Paola Deambrosio<sup>3</sup>, Giovanna Scroccaro<sup>3</sup> on behalf of the Working Group

<sup>1</sup>Dephaforum, Milano - Italy

<sup>2</sup>Federfarma, Roma - Italy

<sup>3</sup>Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto, Venezia - Italy

## ABSTRACT

### The future of drugs distribution in the National Health System

The distribution of drugs reimbursed by the NHS in Italy can be summarized in three forms: direct (DD), on behalf of (DPC) and affiliated. The following document presents the results of the discussion of a multidisciplinary experts' panel, from different professional realities in the healthcare system, on alternative methods of drugs' distribution. It was highlighted how regional autonomy has led to extremely innovative experiences but also to a lack of homogeneity regarding the access to pharmaceutical assistance across Italy. The main recommendations developed by the experts can be summarized as follows:

- To ensure decisions regarding prescription and classification, with respect to the healthcare delivery settings, with the consequent distribution model and purchasing processes, is AIFA's responsibility.
- To evaluate the reclassification of drugs from class H to class A-PHT for drugs intended to be taken at patient's home, in cases where close monitoring by specialistic structures is not necessary.
- To limit the inclusion of a drug in PHT to conditions of differential diagnostic complexity, need for recurrent patient's referral to the healthcare facility, presence of AIFA monitoring register, settings of drugs' administration (home hospitalization and home care).
- In the field of PHT drugs, AIFA should, with the support of a multidisciplinary technical table:
  1. Update the list periodically.
  2. Identify the drugs on the list for which DD is preferential, leaving the others in DPC.
  3. Evaluate the conditions to transfer some drugs to distribution under an agreement.

**Keywords:** Affiliated distribution, Direct distribution (DD), Direct Distribution Handbook (PHT), Distribution on behalf (DPC), Pharmaceutical distribution

## Il quadro di riferimento: le differenze tra forme distributive e l'impatto sui SSR

Il quadro normativo sulle modalità di distribuzione alternative a quella convenzionata si fonda sulla Legge 405/2001 Gazzetta Ufficiale (GU), 268 del 17/11/2001) e sulla Determinazione Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) 29/10/2004 (GU 259 del 04/11/2004).

La Legge 405/2001 ha dato alle singole Regioni la possibilità di intervenire, con norma regionale e al fine di coprire eventuali disavanzi accertati o stimati, sui meccanismi distributivi dei farmaci. La stessa Legge 405/2001 ha previsto la possibilità, per i farmaci distribuiti direttamente dalle strutture sanitarie e che prevedono un controllo ricorrente dei pazienti, di stipulare accordi con le associazioni sindacali delle farmacie convenzionate, pubbliche e private, per consentire agli assistiti di rifornirsi di tali farmaci anche presso le farmacie predette, istituendo di fatto la Distribuzione Per Conto (DPC), e ha definito ulteriori ambiti di Distribuzione Diretta (DD) dei farmaci (assistenza domiciliare, residenziale e semiresidenziale; primo ciclo terapeutico completo successivo alla dimissione dal ricovero ospedaliero o alla visita specialistica).

La Determinazione AIFA 29/10/2004 ha previsto l'istituzione del Prontuario della Distribuzione Diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale ospedale (H)-territorio

**Received:** June 15, 2023

**Accepted:** November 30, 2023

**Published online:** January 15, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Massimo Medaglia

m.medaglia@dephaforum.it



(T) (PHT). La stessa Determinazione: (i) specifica che il PHT non scaturisce dalla necessità di un contenimento della spesa, ma dall'esigenza di "adeguamento delle strategie assistenziali ai processi di trasformazione in sanità"; (ii) specifica che il PHT rappresenta la lista dei medicinali per i quali sussistono le condizioni di impiego clinico e di *setting* assistenziale compatibili con la DD, ma la cui adozione, per entità e modalità dei farmaci elencati, dipende dall'assetto normativo, dalle scelte organizzative e dalle strategie assistenziali definite e assunte da ciascuna Regione; (iii) elenca, come criteri per l'inclusione dei farmaci nel PHT, la complessità della diagnostica differenziale, la criticità terapeutica, il controllo periodico da parte della struttura specialistica, la verifica della *compliance* del paziente, il monitoraggio del beneficio/rischio e la sorveglianza epidemiologica; (iv) prevede che la lista dei farmaci inclusi nel PHT sia sottoposta a revisione periodica per garantirne l'aggiornamento, anche per stabilire quando vengono a mancare le motivazioni di inclusione del farmaco in tale elenco.

La DD (estesa anche a farmaci in Fascia H, quali terapie oncologiche orali) e la DPC prevedono l'acquisto di farmaci da parte di una Azienda Sanitaria Locale (ASL) capofila sulla base di gare regionali, secondo le normali procedure applicate ai farmaci utilizzati in ambito ospedaliero, a prezzi di cessione Servizio Sanitario Nazionale (SSN), vale a dire ai prezzi *ex-factory* da GU al netto degli sconti obbligatori, di quelli eventualmente negoziati dalle imprese farmaceutiche con AIFA e di eventuali ultra-sconti applicati a livello regionale in sede di acquisto. La DPC prevede che la proprietà del farmaco, con gli oneri relativi, rimanga del soggetto acquirente (pubblico), ma che la dispensazione all'assistito avvenga attraverso l'ausilio delle farmacie convenzionate, sulla base di accordi stipulati tra le Regioni o le Aziende Sanitarie e le principali sigle sindacali/associazioni di categoria. Tali accordi prevedono una tariffa per farmacista e il grossista, solitamente determinata a livello regionale, come quota di spettanza fissa per confezione erogata. Spesso la tariffa del grossista non è fissata da accordi tra le Regioni o le Aziende Sanitarie e le OO.SS. delle farmacie, ma tra queste ultime e le associazioni dei grossisti, tramite accordi separati.

La composizione della spesa per farmaci a carico del SSN (valutata a prezzi effettivi di cessione, con esclusione delle tariffe per la DPC) è sensibilmente mutata negli ultimi anni. La spesa per farmaci erogati in regime convenzionale e quella per farmaci in DD, DPC e per farmaci utilizzati in ambito ospedaliero sono passate, rispettivamente, dal 53%/24%/6%/17% della spesa totale per farmaci a carico del SSN nel 2013 al 33%/31%/10%/26% nel 2021 (1). Con riferimento alla DD, il 67% della spesa è rappresentato da farmaci in Fascia H, il 32% da farmaci in Fascia A e l'1% da farmaci in Fascia C. La distribuzione tra Fasce di rimborsabilità della DD è abbastanza simile a livello regionale, mentre è molto variabile l'entità della spesa in DD e DPC (2).

Con riferimento ai costi del servizio di distribuzione, l'assistenza in regime convenzionale è remunerata a margini, di fatto regressivi per effetto degli sconti progressivi rispetto al prezzo. La DD non ha oneri distributivi esterni, ma interni collegati all'attività delle farmacie ospedaliere e di eventuali altri

punti distributivi nelle Aziende Sanitarie. Come specificato sopra, per la DPC sono state stipulate tariffe a livello regionale e locale. Secondo i dati AIFA, la tariffa media (considerando che in alcune Regioni vengono previste tariffe per scaglioni di prezzo, ma anche per tipologie di farmacie e secondo i volumi erogati in corso d'anno) varia tra 4,20 € in Regione Emilia e 11,72 € in Regione Basilicata (3). La variabilità inter-regionale riguarda non solo le tariffe per la DPC, ma anche i farmaci inclusi nelle liste della DPC. Per i farmaci a DD e DPC si aggiungono i costi generati dalla proprietà dei farmaci in quanto, essendo gli stessi acquistati direttamente dal SSN, è corretto prevedere minimi costi aggiuntivi, determinati dalla scadenza di farmaci oppure per giacenze non utilizzate, mentre l'assistenza in regime convenzionale e la DPC producono dei costi di gestione delle ricette SSN.

Se si allarga la prospettiva di analisi, ai costi a carico del SSN vanno aggiunti quelli sostenuti dai pazienti per l'accesso ai farmaci. Fatto salvo l'eventuale pagamento del ticket e/o della differenza del prezzo di riferimento (per la convenzionata), la perdita di produttività è generata in misura minore dall'assistenza in regime convenzionale (mediamente un accesso del paziente alla farmacia), seguita dalla DPC, che prevede spesso un doppio accesso alla farmacia (uno per la richiesta del farmaco e uno per il suo ritiro), e dalla DD, vista la necessità di accedere alla struttura ospedaliera per il solo ritiro del farmaco, a meno che quest'ultimo non sia contestuale al ricovero e/o a visite specialistiche (prime visite o visite di follow-up) del paziente.

Gli studi di confronto sui costi tra forme alternative di distribuzione non sono particolarmente numerosi e si riferiscono ai costi a carico del SSN. Gran parte di questi studi evidenzia una riduzione dei costi in DD rispetto alla DPC, in quanto il costo per unità di confezione dispensata (a parità di acquisto e tenuto conto dell'onere del servizio corrisposto alle farmacie) è più basso in DD rispetto alle tariffe in DPC e della DD/DPC rispetto ai costi generati della farmaceutica convenzionale, per effetto del minore prezzo di acquisto di alcuni farmaci e dei minori costi di distribuzione (4–6). Un solo studio mostra, invece, un dato di costo complessivo della DD superiore alla DPC, considerando, nei costi della DD, tutti i farmaci a DD, inclusi gli accordi con strutture private accreditate per la DD dei farmaci (7, 8).

Il quadro di riferimento del presente documento non può considerarsi esaustivo se non vengono discussi due ulteriori aspetti.

La DD e la DPC (per il solo costo di acquisto dei farmaci) insistono sui tetti di spesa per i farmaci acquistati dalle Aziende Sanitarie. Tale tetto, nonostante l'incremento costante degli ultimi anni (+ 3,2% nel 2022 vs 2021), risulta inferiore alla spesa effettiva, con conseguente applicazione dei *payback* previsti a carico dell'Industria e delle Regioni. Nel 2021 lo sfondamento è stato pari a 2.067 milioni di Euro (2). Il tetto sulla spesa farmaceutica convenzionata (rendicontata includendo i margini netti di distribuzione) non è stato invece mai sfondato. Un'ulteriore riallocazione di risorse dalla convenzionata agli acquisti diretti avrebbe il vantaggio di ridurre la tensione sulla relativa spesa. In alternativa un passaggio di farmaci dalla DPC (e/o dalla DD) alla



convenzionata avrebbe il vantaggio, a tetti invariati, di utilizzare pienamente le risorse complessive della farmaceutica, ma la criticità di provocare un sicuro aumento della spesa alle condizioni attuali di remunerazione delle farmacie e della filiera distributiva qualora non venissero recuperati gli sconti di fornitura diretta.

### Il quadro di riferimento: il sistema di remunerazione delle farmacie

Il secondo tema è il dibattito, ancora in corso, sulla riforma del sistema di remunerazione delle farmacie per la distribuzione dei farmaci in regime convenzionale. Già la Legge 122/2010 (GU 176 del 30/7/2010) aveva previsto l'introduzione di una metodologia di remunerazione delle farmacie per i farmaci erogati in regime SSN basata su una prestazione fissa in aggiunta a una ridotta percentuale sul prezzo di riferimento del farmaco. La Legge 135/2012 (GU 189 del 14/8/2012) e s.m.i. aveva poi specificato che, a decorrere dal 1/1/2013 (termine poi prorogato al 1/1/2019), il sistema di remunerazione della filiera distributiva del farmaco doveva essere sostituito da un nuovo metodo basato su un Decreto del Ministro della Salute, di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, previa intesa presso la Conferenza Stato-Regioni, sulla base di un accordo stipulato tra AIFA e le associazioni di categoria. A oggi, l'accordo non è stato ancora raggiunto, ma è stata tuttavia introdotta la remunerazione aggiuntiva (L. 69/2021 e successivamente L. 197/2022) che introduce tariffe fisse per confezione (di base, premiale in relazione alla distribuzione di generici e tipologica in relazione alle caratteristiche della farmacia) collegate a specifiche risorse aggiuntive fornite alla distribuzione dal Decreto Ministeriale 12/8/2021 (GU 276 del 19/11/2021): 150 milioni su base annua; misura resa permanente con la legge di bilancio del 2023.

### Metodologia

Il seguente documento presenta i risultati della libera discussione di un *panel* di esperti multidisciplinare, composto da 22 professionisti del settore sanitario, tra i quali quattro farmacisti di Servizi Farmaceutici Regionali, un farmacista responsabile dell'associazione di categoria delle farmacie convenzionate, due farmacisti ospedalieri, un farmacologo, due economisti sanitari e alcuni rappresentanti delle Aziende farmaceutiche, sul tema delle modalità alternative di distribuzione dei farmaci. Il confronto è avvenuto nell'ambito della quinta edizione dei Seminari di Mogliano, tenutisi tra il 5 e il 6 ottobre del 2022 e che ha avuto per oggetto "Il farmaco nella gestione della cronicità sul territorio: realtà odierna e prospettive future". La discussione sul tema del futuro delle forme alternative di distribuzione, coordinata da due farmacisti (un rappresentante regionale e un rappresentante delle farmacie convenzionate), è stata preceduta da una relazione tenuta da un coordinatore del Gruppo di Lavoro (GdL), prima dello svolgimento dello stesso, che ha previsto l'illustrazione del quadro di riferimento e la proposizione di alcune criticità, come principali spunti di confronto.

### Gli assunti del Gruppo di Lavoro

Il GdL ha operato con la logica del focus group, dove i partecipanti hanno interagito nell'ambito di una discussione strutturata, guidata dai due coordinatori confrontando le proprie valutazioni alla luce delle differenti esperienze professionali del settore al fine di giungere a proposte condivise dalla maggioranza. In primo luogo il GdL ha sottolineato come sia opportuno che le scelte sul modello distributivo o sul *mix* di modelli vengano fatte con l'obiettivo di garantire sicurezza, appropriatezza, prossimità, sostenibilità e omogeneità di accesso alle prestazioni farmaceutiche e considerando che la distribuzione attraverso le farmacie di comunità rappresenta il sistema più capillare e di prossimità.

Il GdL ha poi evidenziato come la riforma della remunerazione delle farmacie rappresenti una priorità e che è quindi importante e urgente trovare un accordo che svincoli in gran parte la remunerazione della distribuzione dal prezzo del farmaco. Questo non solo è in linea con quanto previsto dalla normativa ispirata dalla valorizzazione del contenuto professionale della prestazione farmaceutica, ma può rendere più sostenibile un eventuale passaggio di medicinali dalla DD/DPC alla convenzionata. Ciò permetterebbe, come si è specificato sopra, a parità di tetti, di ridurre lo sfondamento del tetto per acquisti di farmaci da parte delle Aziende Sanitarie e di sfruttare la capienza del tetto per l'assistenza farmaceutica convenzionata.

Il terzo assunto è che, allo stato attuale, la DPC può coniugare l'esigenza di prossimità con quella di contenimento della spesa, per i farmaci classificati in A-PHT, a condizione che non si tratti di farmaci con registro AIFA, ad alta complessità diagnostica e che richiedano un contestuale ricorso ricorrente alla struttura specialistica.

Il GdL ha poi evidenziato come la DPC assicurerebbe prossimità di cura, diminuendo gli accessi all'ospedale, anche nel caso di farmaci eventualmente riclassificati da H ad A-PHT per patologie rilevanti e somministrabili in *setting* domiciliare (somministrazione orale/sottocute). Sul tema è stato anche sottolineato dal rappresentante dei titolari di farmacia come questa scelta permetterebbe di ottimizzare la logistica del farmaco, tramite la concentrazione dei depositi e la distribuzione intermedia, assicurando una migliore gestione delle scorte, una riduzione delle quantità dispensate e una riduzione degli sprechi. Tale opinione non è stata avallata da tutti i partecipanti al GdL, che hanno evidenziato come non esistano evidenze in tal senso.

Un ultimo elemento considerato dal GdL è che gli acquisti da parte di stazioni appaltanti regionali consentono spesso approvvigionamenti a prezzi più bassi e possono sfruttare l'effetto concorrenziale di gare derivanti dall'uso dei farmaci con brevetto scaduto.

### Le proposte del Gruppo di Lavoro

Sulla base del quadro regolatorio e di evidenze e degli assunti di cui sopra, il GdL ha espresso a (ampia) maggioranza le seguenti raccomandazioni, nella consapevolezza che le differenze strutturali e organizzative delle Regioni sono dettate dall'autonomia sancita dalla Legge e che quindi

l'armonizzazione di alcuni comportamenti a livello locale non può essere imposta dal centro, bensì deve essere ottenuta con il coinvolgimento e la condivisione delle stesse Regioni. Detto ciò, alcune raccomandazioni prevedono azioni che il livello centrale (AIFA) potrebbe realizzare senza prevedere alcuna modifica normativa e che, se applicate, faciliterebbero l'omogeneizzazione del sistema distributivo nelle Regioni.

Un primo set di raccomandazioni si riferisce alla distribuzione delle competenze sul tema tra AIFA e Regioni. Ai fini di una maggiore omogeneità di accesso ai farmaci, le decisioni in merito alla prescrivibilità e alla classificazione rispetto al *setting* assistenziale di erogazione, con il conseguente modello distributivo e dei processi di acquisto, dovrebbero spettare ad AIFA. Sul tema dell'omogeneità nell'accesso, i rappresentanti nel GdL delle Aziende farmaceutiche hanno auspicato che tutte le Regioni abbiano un comportamento univoco nel mantenere in convenzionata i farmaci in Fascia A. Il vantaggio principale di tale omogeneizzazione si concretizzerebbe in maniera particolare nella facilitazione dell'accesso alla terapia ai pazienti in mobilità extraregionale. Allo stato attuale infatti lo stesso farmaco di Fascia A può essere dispensato sia in DD, sia in DPC, sia in convenzionata, a seconda delle scelte regionali: ciò provoca difficoltà di accesso nel caso di un paziente assistito al di fuori della Regione di residenza (per la prescrizione) ma che si rivolge a un'altra per l'erogazione del farmaco. Di contro, uno svantaggio potenziale è determinato dall'aumento del prezzo su farmaci che passano da DD a distribuzione convenzionata.

Una seconda raccomandazione riguarda la riclassificazione di farmaci da Fascia H a Fascia A-PHT. Lo svantaggio di classificare un farmaco in Fascia H è che ciò limita la possibilità alla sola DD, comportando ripetuti accessi del paziente in ospedale, che potrebbero non essere sempre coincidenti con le visite di monitoraggio clinico. In taluni casi andrebbe quindi valutata la possibilità di un trasferimento dalla Fascia H alla Fascia A-PHT, per consentirne, almeno nell'assetto attuale, la DPC. Ciò riguarda in particolare le forme destinate a essere assunte a domicilio del paziente e i casi in cui non sia necessario uno stretto monitoraggio del paziente da parte di strutture specialistiche: evidente quindi il vantaggio per il paziente di non essere obbligato a recarsi presso la struttura ospedaliera per il mero ritiro del farmaco.

Un terzo set di raccomandazioni riguarda la scelta di inclusione di un farmaco in PHT. Il GdL ha evidenziato come l'inserimento dei farmaci in PHT debba essere collegato al rationale per il quale tale prontuario è stato istituito: complessità diagnostica differenziale, necessità di ricorso ricorrente del paziente alla struttura sanitaria, presenza di un registro di monitoraggio AIFA e farmaci somministrati in particolari *setting* (ospedalizzazione domiciliare e assistenza domiciliare).

L'elenco dei farmaci in PHT dovrebbe poi essere oggetto di una rivalutazione periodica, come già previsto dalla normativa. Qualora, a parere dell'AIFA, non sussistano le condizioni per la permanenza in Fascia A-PHT e il farmaco abbia le

caratteristiche per essere trasferito in distribuzione in regime convenzionato, è opportuna una rinegoziazione delle condizioni economiche che tenga conto della sostenibilità, sia per il SSN che per le imprese farmaceutiche. Ancora una volta, il passaggio di un farmaco in regime convenzionato ne facilita l'accesso al paziente attraverso le farmacie di comunità. Inoltre, se tale passaggio fosse realizzato mantenendone la sostenibilità economica, non si ravvisano specifici elementi di criticità.

Una raccomandazione specifica ha per oggetto il trasferimento di un farmaco da PHT a erogazione in regime convenzionato. Ciò semplificherebbe nuovamente l'accesso al paziente ma potrebbe determinare un incremento di costi per il SSN, derivante dal fatto che un passaggio da PHT a convenzionata non consente a oggi di poter fruire né degli sconti non trasparenti per il SSN né dei prezzi ottenuti dalle gare regionali. Al fine di evitare tale rischio è quindi auspicabile un confronto tra AIFA e imprese farmaceutiche per individuare modelli alternativi all'attuale scontistica. Nello specifico le imprese partecipanti al GdL hanno suggerito le seguenti proposte:

- applicazione del *payback*, anche per i farmaci della convenzionata;
- incorporazione dello sconto nel prezzo visibile alla scadenza dell'esclusività;
- visibilità del prezzo *ex-factory* negoziato a livello di AIFA, a seguito dell'uscita dal PHT.

Il GdL si è infine focalizzato sulla scelta tra DD e DPC per i farmaci in PHT. Considerato che la DD complica frequentemente l'accesso dei pazienti al farmaco, in quanto obbligati a ritirarlo presso la struttura ospedaliera, il GdL ritiene necessario individuare a livello centrale i farmaci per i quali è preferenziale la DD, sulla base di criteri oggettivi e il più possibili supportati da evidenze: si tratta, per esempio, di farmaci soggetti a registro, farmaci orfani, sostanze da abuso e farmaci in Lista 648.

Tutti i farmaci del PHT che non rientrano nei suddetti criteri per la DD dovrebbero essere gestiti in DPC, per la quale si auspica un onorario professionale unico su tutto il territorio nazionale. In tal modo il paziente avrebbe l'indubbio vantaggio di accedere alle farmacie di comunità per il ritiro della terapia.

Nel caso della DD in dimissione e successivamente a visita specialistica, il GdL ha auspicato che il primo ciclo di terapia sia qualificato come copertura massima di sette giorni di terapia o di una confezione.

Il GdL auspica inoltre l'elaborazione di indicatori standard che consentano di monitorare gli effetti dei differenti modelli organizzativi a livello locale e dell'impatto delle modifiche suggerite, dove implementate.

Come raccomandazione finale, il GdL ha ritenuto fondamentale l'istituzione di un tavolo tecnico presso AIFA composto da AIFA, Regioni, Federfarma, SIFO, Egualia e Farmindustria sui diversi temi affrontati tra cui la riclassificazione dei farmaci H, l'aggiornamento della lista dei farmaci in PHT e la definizione di criteri preferenziali per la DD.

## Acknowledgements

Authors would like to thank all working group members for their contribution:

Lorenzo Amoroso, Sabrina Baldanzi, Enrico Belviso, Alesia Brigido, Arturo Cavaliere, Chiara Cernetti, Americo Cicchetti, Elisa Crovato, Mauro Di Gesù, Filippo Drago, Silvia La Rosa, Mario Napoli, Roberto Pala, Tania Perrone, Luca Piccoli, Stefania Pulimeno, Massimo Riccaboni, Alessandra Sinibaldi, Paolo Siviero, Cristian Stefenoni, Paolo Stella.

## Disclosures

Conflict of interest: MM, GB, MC and PD declare no conflict of interest. GS is university lecturer and received honoraria from Dephaforum for participating to scientific boards.

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

## Bibliografia

1. Osservatorio Farmaci Cergas, Università Bocconi. Report n. 42 – Report annuale per il 2021 [Online](#) (Accessed March 2023)
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco. 2022. [Online](#) (Accessed March 2023)
3. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale gennaio-dicembre 2021-Consuntivo (14/7/2022) [Online](#) (Accessed March 2023)
4. Rega C, Gamberini L, De Rosa M. Analisi dei costi di servizio per confezione dei farmaci in PHT relativi alle differenti modalità distributiva: diretta e per conto. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica*. 2010;4:439-447. [Online](#) (Accessed March 2023)
5. Jommi C, Bianco A, Chiumente M, Valinotti G, Cattel F. Il costo della distribuzione diretta dei farmaci in dieci aziende sanitarie piemontesi. *Giornale italiano di Farmacia clinica*. 2015;3:152-169-. [Online](#) (Accessed March 2023)
6. Jommi C, Paruzzolo S. Il costo della distribuzione diretta dei farmaci: analisi del caso Umbria. *Economia e politica del farmaco* 2005;5:23-9.
7. Garlatti A, Bruni V. Distribuzione dei farmaci: gestione diretta o tramite farmacie? Materiali e metodi da un caso aziendale. *MECOSAN*. 2015;2014(91):81-104. [Online](#) (Accessed March 2023)
8. Armeni P, Bertolani A, Costa F, Jommi C, Otto M. Politiche del farmaco ed impatto sulla spesa: gli effetti di quindici anni di decentramento nel SSN, con un focus sull'adozione di forme alternative di distribuzione dei farmaci in Rapporto OASI 2017, Cergas (Eds), Egea, Chap 14: pp 503–533.

# Italian healthcare resource consumption for patients on hemodialysis treated for chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP)

Silvia Calabria<sup>1</sup>, Lucio Manenti<sup>2</sup>, Giulia Ronconi<sup>1</sup>, Carlo Piccinni<sup>1</sup>, Letizia Dondi<sup>1</sup>, Leonardo Dondi<sup>1</sup>, Antonella Pedrini<sup>1</sup>, Immacolata Esposito<sup>3</sup>, Alice Addesi<sup>3</sup>, Filippo Aucella<sup>4</sup>, Nello Martini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione ReS (Ricerca e Salute) – Research and Health Foundation, Roma - Italy

<sup>2</sup>Azienda Socio-Sanitaria Liguria 5, Nephrology Unit, La Spezia - Italy

<sup>3</sup>Drugs and Health Srl, Roma - Italy

<sup>4</sup>Medical Sciences Department, “Casa Sollievo della Sofferenza” Hospital, San Giovanni Rotondo (FG) - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) affects patients on hemodialysis. This study identified hemodialysis patients presumably affected or not affected by CKD-aP and integrated healthcare costs, from the perspective of the Italian administrative healthcare data.

**Methods:** Through cross-linkage of Italian administrative healthcare data collected between 2015 and 2017 (accrual period) in the database of Fondazione ReS (Ricerca e Salute), patients undergoing in-hospital/outpatient hemodialysis were selected. Cohorts with and without CKD-aP were created based on the presence/absence of CKD-aP-related treatment (according to common clinical practice and guidelines) supplies and assessed in terms of CKD-aP-related treatments and mean healthcare costs per capita paid by the Italian National Health Service (INHS).

**Results:** Of 1,239 people on hemodialysis for  $\geq 2$  years, CKD-aP affected 218 patients. Patients with CKD-aP were older and with more comorbidities. During the follow-up year, on average, the INHS spent €37,065 per case, €31,286 per control and € 35,988 per non-CKD-aP subject. High-efficiency dialytic therapies performed to people on hemodialysis with CKD-aP largely weighed on the overall mean annual cost.

**Conclusions:** This real-world study identified patients on chronic hemodialysis potentially treated for CKD-aP. Interestingly, high-efficiency dialysis seems the most frequent and expensive choice for the treatment of CKD-aP. The discovery of appropriate and effective treatments for this condition might offer cost offsets.

**Keywords:** Costs, Dialysis, End-stage kidney disease, Italy, Retrospective analysis, RWE, Treatment, Uremic pruritus

## Introduction

Chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) is a generalized persistent and refractory itching, more frequently affecting patients on hemodialysis; it is also known as uremic pruritus, despite etiology being independent from uremia (1,2). Considering the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS) phase 4 to 6 and published

epidemiological data, the proportion of subjects affected by moderate pruritus was highest in the United Kingdom (47%), lowest in Germany (27%) and in average around 40% when considering moderate to severe CKD-aP (2). Pruritus augments with increasing CKD severity (3) and the time spent on hemodialysis (4). CKD-aP generally occurs with dry skin and frequent complications (5), which evolve to a high negative symptom burden consisting in discomfort, fatigue, poor sleep quality and depression (3). Overall, the mental and physical health status of patients with CKD-aP worsen with increasing pruritus severity (3).

The pathophysiology of CKD-aP is probably multifactorial but still unknown, therefore no causative or etiology-specific treatments are established (6,7). European guidelines recommend the use of topical therapy (capsaicin) and systemic treatments (7) that are first- and second-generation antihistamines, corticosteroids, the  $\kappa$ -opioid receptor agonist nalfurafine, gabapentin, pregabalin and, sporadically, thalidomide.

**Received:** October 24, 2023

**Accepted:** November 29, 2023

**Published online:** January 15, 2024

This article includes Supplementary Material

**Corresponding author:**

Lucio Manenti

lmanenti1969@gmail.com



Among non-pharmacological options, ultraviolet (UV) phototherapy is effective for pruritus, especially the narrowband UVB (7). Whereas according to the British Association of Dermatologists, the only definitive treatment for CKD-aP is renal transplantation (6). Besides the unmet medical needs, there is scarce literature about pathophysiology, long-term outcomes (8) and healthcare resource consumption of CKD-aP that contributes to the lack of knowledge, and the consequent underestimation of its burden, among clinicians and CKD patients (1,2,9).

This Fondazione ReS (Ricerca e Salute)'s retrospective observational study of Italian administrative healthcare data aimed to raise the interest in the healthcare burden of CKD-aP hemodialysis patients within the Italian nephrologists' current therapeutic approaches, given the absence of an effective treatment. Therefore, the purposes of this study were to describe clinical and socio-demographic features of CKD-aP hemodialysis patients, and to evaluate the proper use of the recommended therapies and direct healthcare burden on the Italian National Health Service (INHS).

## Materials and methods

### Data source

This study originates from the cross-linkage of the administrative healthcare data routinely collected in the ReS database, under specific agreements with several Italian local and regional health authorities (HAs), and periodically conveyed to the Italian Ministry of Health for reimbursement purposes. The INHS is a universal coverage single-payer healthcare system, thus the healthcare data collected by HAs represent the healthcare of all the INHS beneficiaries. Given the reliable representativeness of the Italian population (large catchment community and superimposable age distributions with those reported for the entire country by the Italian Institute of Statistics—ISTAT 1 (10)), Fondazione ReS has been conducting several observational studies on a range of clinical questions (11-13) since 2018. Its aims are to integrate findings from clinical trials and registries, which are still the most common bases of guidelines and recommendations, and to contribute to the evidence-based and patient-centered medicine. The following administrative databases establish the ReS database. The demographic database considers age, sex, HA of residency and disease waiver claim for co-payment. The pharmaceutical dataset consists of all drugs reimbursed by the INHS and supplied by local and hospital pharmacies: active substances can be analyzed by marketing code, Anatomical Therapeutic Chemical code (World Health Organization's ATC classification) (14), dose, package number and dispensing date. The hospitalization database is analyzable through in-hospital diagnoses and procedures recorded in the hospital discharge forms related to overnight and daily hospitalizations (Italian version of the 9th International Classification of Disease—Clinical Modification [ICD-9-CM]) (15). The outpatient specialist care dataset is composed of examinations, diagnostics and invasive/non-invasive procedures performed in local facilities affiliated with the INHS and

are analyzed based on the related current national classification system (2017 version of the "Nomenclature tariffario"). Italian administrative healthcare databases also include all costs directly paid by the INHS, because of reimbursement purposes. The ReS database is physically placed into Cineca's servers (16), whose collaboration guarantees compliance with international standard certifications of data quality and security. This retrospective observational study has analyzed Italian administrative healthcare data that are anonymized at the source and in aggregated form, according to the specific agreements with the HAs, owners of the data and European privacy laws. For these reasons and the institutional purposes of this study, neither informed consent nor ethical approval were applicable.

### Cohort selection

From the ReS database, during the 3-year accrual period (2015-2017), patients with at least one in-hospital or outpatient hemodialysis procedure (ICD-9-CM code 39.95) were identified. About 5 million inhabitants captured annually by the ReS database correspond to about 15% of the Italian residents (10). The most recent date of hemodialysis represented the index date (supplementary figure 1). After having selected only patients with at least 2 years of ongoing hemodialysis before the index date, those potentially affected since 2013 by other diseases that generally cause pruritus (chronic liver disease/cirrhosis, systemic lupus erythematosus, arterial vasculitis and disease/inflammatory conditions of the skin and subcutaneous tissue) were excluded (supplementary table 1). Given the lack of a specific administrative code for CKD-aP and of most clinical information (e.g., dialysis registries, general practitioner [GP]'s database, laboratory values), the reimbursed supplies of gabapentin, pregabalin, thalidomide and antihistamines, recommended by the current guidelines (6,7), and the performance of UV phototherapy were used as proxies of CKD-aP. The final sample was categorized according to the presence/absence of the aforementioned CKD-aP-related treatments 180 days before and/or after the index date: gabapentin, pregabalin, thalidomide and antihistamines and the UV phototherapy (supplementary table 2). The time span of 180 days before and/or after the index date was chosen for the highest possible accuracy when associating CKD-aP and specific treatment supplies. CKD-aP-related therapies and the proxy that associates them with people on hemodialysis were suggested by the common clinical practice, the international guidelines (6,7) and the nephrologists who supported the researchers of Fondazione ReS for this study.

### Epidemiological and clinical characterization

Age and sex at baseline were given. Moreover, within 2 previous years (until 2013), potential CKD-aP-related comorbidities (anemia, xerosis cutis, hyperparathyroidism, hypercalcemia, hyperuricemia and hyperphosphatemia) and other comorbidities of interest (hypothyroidism, diabetes mellitus, depression, arterial hypertension, viral hepa-

topathies and coronary artery disease [CAD]) were assessed (supplementary table 3).

### **CKD-aP-related treatments**

The CKD-aP-related treatments reimbursed by the INHS were searched among pharmaceuticals (gabapentin, pregabalin, thalidomide and antihistamines), hospital discharges and outpatient specialist care (UV phototherapy) databases. Data 1 year before and 1 year after the index date were available for each patient (supplementary figure 1). The use of CKD-aP-related therapies was described within 1 year before and after the index date (to be consistent with the further follow-up analyses). DDD (defined daily dose—the assumed average maintenance daily dose of a drug used in its main indication (14)), drug packages' and phototherapy procedures' number, and patients supplied with a CKD-aP-related treatment at least once during one previous or subsequent year assessed the specific treatment consumption.

### **Healthcare integrated costs**

One-year healthcare costs were assessed for CKD-aP and non-CKD-aP patients. Moreover, an individual matched pair case-control analysis was performed to assess the average annual cost by healthcare administrative database and overall, through an even more realistic perspective. Matched variables were sex, age and local HA of residency. Cases were people on hemodialysis potentially affected by CKD-aP, while controls were those without CKD-aP, according to the categorization by the presence or absence of CKD-aP-related treatments. Mean costs for cases and controls were compared through a z-test and a p-value <0.05 was considered statistically significant. Only INHS direct costs due to reimbursed pharmaceuticals, hospitalizations and outpatient specialist services are recorded in the Italian administrative databases. Specifically, pharmaceutical costs, by pharmaceutical group/active substance of interest, were calculated through sum and provided as mean per capita, starting from prices of community and hospital pharmacies (inclusive of value-added tax). The in-hospital expenditure was derived by the DRG (diagnosis-related group) system fee, which is used to calculate the reimbursed in-hospital stay costs per patient. Each DRG code corresponds to all in-hospital cares (from admission to discharge) in their entirety and complexity, without distinguishing single performed services. Local outpatient diagnostics and invasive/non-invasive procedures were assessed through the current national fees, listed in the 2017 version of the "Nomenclatore tariffario." Pharmaceutical expenses were split into CKD-aP-related treatments and "other drugs" (i.e. all drugs different from the CKD-aP-related ones).

### **Statistical analyses**

To compare patients' demographics and comorbidities, a chi-square test between frequencies was performed, except

for differences between patient distributions by age group, for which a chi-square test between distributions was performed. A p-value <0.05 was considered statistically significant. An individual matched pair case-control analysis was performed to assess the average annual cost by healthcare administrative database and overall, through an even more realistic perspective. Matched variables were sex, age and local HA of residency. The categorization of cases and controls was based by the presence and absence of CKD-aP-related treatments, respectively. Mean total costs per case and per control were compared through a Mann-Whitney non-parametric U-test, and a p-value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed by means of Oracle SQL Developer Italian version 18.1.0.095 (California, United States).

## **Results**

### **Epidemiological and clinical characterization**

From the 2015-2017 ReS population (on average about 5 million inhabitants per year), 6,147 patients (about  $1.2 \times 1,000/\text{year}$ ) were treated at least once with in-hospital or local outpatient hemodialysis (Fig. 1), of which, 1,589 patients (1,589/6,147; 25.9%;  $0.3 \times 1,000/\text{year}$ ) were treated for at least 2 years.

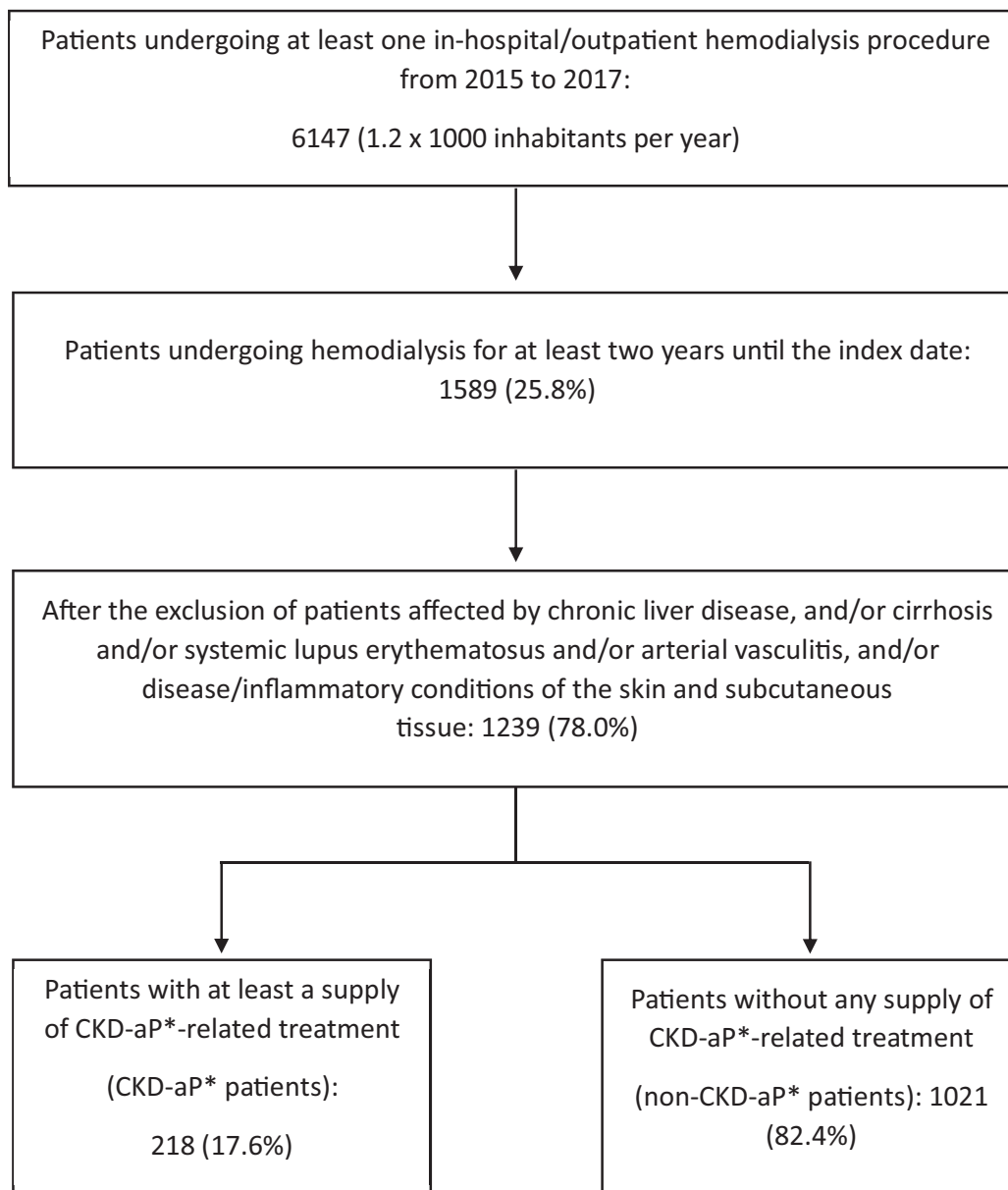
After having applied the exclusion criteria, the final sample ( $n = 1,239$ ) was split into people with CKD-aP ( $n = 218$ ) and without CKD-aP ( $n = 1,021$ ). Both cohorts were mostly males and elderly (patients with CKD-aP were slightly older). Age distributions showed prevalence increasing with age, with a peak at 70-79 years (Tab. I).

The analysis of potentially CKD-aP-related comorbidities showed that hyperphosphatemia, hyperparathyroidism, anemia and hyperuricemia affected both cohorts in the same descending order of frequency (Tab. I). People on hemodialysis with CKD-aP were slightly more affected by all of them, except hyperuricemia. Among the other comorbidities, hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism, depression, CAD and viral hepatopathies were in the same descending order of frequency in both cohorts (Tab. I).

### **CKD-aP-related treatments**

Table II shows that 58.3% (127/218) of people on hemodialysis with CKD-aP in the previous year and 65.1% (142/218) in the subsequent year received at least one CKD-aP-related drug. In both observation periods, about 10% of the cohort (23/218; 20/218) was treated with gabapentin and around 50% (108/218; 122/218) with antihistamines (53/218; 24.3% cetirizine), whose mean consumption (4.6 packs/patient) was in line with an annual chronic use in Italy. For all CKD-aP-related drugs, the annual mean consumption (package number and DDD) was very similar at one preceding and follow-up year. At least one phototherapy treatment/cycle was performed on 1.4% (3/218) of people on hemodialysis with CKD-aP in both periods and,





**Fig. 1** - Selection of subjects undergoing hemodialysis and potentially affected or not by CKD-aP.

\*CKD-aP: chronic kidney disease-associated pruritus

on average, two times and four times per patient within one previous and subsequent year, respectively.

#### Healthcare integrated costs

During the follow-up year, on average, the INHS spent €37,065 per case, €31,286 per control and €35,988 per non-CKD-aP subject (Tab. III).

For all cohorts, the mean costs related to each administrative healthcare database similarly weighed on the overall expenditure: about 80% (€29,809/€37,065; €25,437/€31,286; €28,917/€35,988; respectively) was due to outpatient specialist services, about 10% to pharmaceuticals (€3,667/€37,065; €2,721/€31,286; €3,430/€35,988) and

to hospitalizations (€3,590/€37,065; €3,129/€31,286; €3,640/€35,988). Most of the pharmaceutical expenditure was due to concomitant drugs. The hemodialysis performed out-of-hospital accounted for around 80% of the overall local outpatient care spending (€23,239/€29,809; €19,926/€25,437; €22,697/€28,917), while the in-hospital hemodialysis contributed more than 60% to the total expense for hospitalizations (€2,238/€3,590; €1,980/€3,129; €2,413/€3,640). High-efficiency dialytic therapies performed to people on hemodialysis with CKD-aP largely weighed on the overall mean annual cost. For each cost item and total healthcare expenditure, numerical but non-significant differences ( $p > 0.05$ ) between cases and controls were found.

**TABLE I** - Baseline characteristics of patients on hemodialysis with/without CKD-aP

	CKD-aP patients (n = 218)	Non-CKD-aP patients (n = 1,021)	p-Value
Males (n; %)	121; 55.5	583; 57.1	0.72
Median age (Q1; Q3)	71 (61; 80)	68 (53; 79)	0.07
Mean age ( $\pm$ standard deviation)	69 ( $\pm$ 13)	66 ( $\pm$ 15)	
Distribution by age group (n; %)			0.03*
<18	0; 0.0	2; 0.2	
18-29	2; 0.9	8; 0.8	
30-39	3; 1.4	39; 3.8	
40-49	10; 4.6	118; 11.6	
50-59	30; 13.8	156; 15.3	
60-69	59; 27.1	235; 23.0	
70-79	61; 28.0	263; 25.8	
$\geq$ 80	53; 24.3	200; 19.6	
Total	218; 100.0	1,021; 100.0	
Potential CKD-aP-related comorbidities (n; %)			
Hyperphosphatemia	150; 68.8	623; 61.0	0.03*
Hyperparathyroidism	102; 46.8	437; 42.8	0.3
Anemia	81; 37.2	364; 35.7	0.7
Hyperuricemia	36; 16.5	178; 17.4	0.7
Other comorbidities of interest (n; %)			
Arterial hypertension	162; 74.3	732; 71.7	0.4
Diabetes mellitus	57; 26.1	195; 19.1	0.01*
Hypothyroidism	41; 18.8	138; 13.5	0.04*
Depression	31; 14.2	85; 8.3	0.007*
Coronary artery disease	21; 9.6	86; 8.4	0.6
Viral hepatopathies	2; 0.9	5; 0.5	0.4

CKD-aP = chronic kidney disease-associated pruritus.

\*Differences statistically significant (p-value <0.05) through a chi-square test between distributions for distributions by age, and through a chi-square test between frequencies for demographics and comorbidities.

**TABLE II** - The treatment of CKD-aP within 1 year before and after the index date

CKD-aP-related treatments	-365 days			+365 days		
	Patients; % on CKD-aP cohort (n = 218)	Mean no of packages per patient treated	Mean DDD per patient treated	Patients; % on CKD-aP cohort (n = 218)	Mean no of packages per patient treated	Mean DDD per patient treated
Gabapentin	23; 10.6	4.7	21.0	20; 9.2	5.4	25.5
Antihistamines	108; 49.5	4.6	93.6	122; 56.0	4.2	88.2
Ultraviolet light therapy	3; 1.4	2.0	NA	3; 1.4	4.0	NA
At least one CKD-aP-related treatment	127; 58.3			142; 65.1		

Differences between drug dispensations within 365 days before and after the index date were not significant (p-value >0.05) through a chi-square test. CKD-aP = chronic kidney disease-associated pruritus; DDD = defined daily dose; NA = not available.



**TABLE III** - Healthcare integrated costs per patient on hemodialysis with/without CKD-aP, within 1 year of follow-up

Administrative healthcare database Specific cost item	CKD-aP patients n = 218)—cases	Non-CKD-aP patients (n = 218)—controls	Non-CKD-aP patients (n = 1,021)
	Mean cost (€) per capita; % on total/single healthcare database*	Mean cost (€) per capita; % on total/single healthcare database*	Mean cost (€) per capita; % on total/single healthcare database*
Pharmaceuticals	3,667; 9.9	2,721; 8.7	3,430; 9.5
CKD-aP-related drugs	20; 0.5	1; 0.1	<1; 0.0
Other drugs	3,647; 99.5	2,720; 99.9	3,430; 100.0
Hospitalizations	3,590; 9.7	3,129; 10.0	3,640; 10.1
Hemodialysis	2,238; 62.3	1,980; 63.3	2,413; 66.3
Local outpatient specialist services	29,809; 80.4	25,437; 81.3	28,917; 80.4
Ultraviolet light therapy	<1; 0.0	<1; 0.0	0; 0.0
Hemodialysis	23,239; 77.9	19,926; 78.3	22,697; 78.4
Bicarbonate hemodialysis with biocompatible membrane	13,763; 46.2	12,187; 47.9	13,565; 46.9
Other hemodiafiltration	5,465; 18.3	4,890; 19.2	5,296; 18.3
Hemodiafiltration	1,680; 5.6	1,364; 5.4	2,083; 7.2
Hemodiafiltration, limited assistance	1,286; 5.6	745; 2.9	619; 2.1
Acetate and bicarbonate hemodialysis	783; 2.6	548; 2.1	775; 2.7
Hemofiltration	91; 0.3	1; 0.0	126; 0.4
Hemodialysis – hemofiltration	89; 0.3	88; 0.3	160; 0.5
Acetate and bicarbonate hemodialysis, limited assistance	81; 0.3	104; 0.4	72; 0.2
Home acetate and bicarbonate hemodialysis	0; 0.0	0; 0.0	<1; 0.0
Total cost	37,065; 100.0	31,286; 100.0	35,988; 100.0

Differences between mean total costs per case and control were considered significant ( $p = 0.007$ ) through a Mann-Whitney non-parametric U-test.

CKD-aP = chronic kidney disease-associated pruritus.

\*The italic font identifies only the % of the sub-total of a specific item related to each specific administrative healthcare database (i.e., pharmaceuticals, local outpatient specialist care and hospitalizations).

## Discussion

The Italian ReS database of about 5 million inhabitants per year, from 2015 to 2017, included about  $1.2 \times 1,000$ /year people on acute or chronic hemodialysis. Of those, for the purposes of our study, only patients on chronic hemodialysis (i.e., those treated for  $\geq 2$  years) were further selected. This reduced the annual prevalence to  $0.3 \times 1000$  inhabitants. People on chronic hemodialysis with CKD-aP were mostly males and elderly (mean age  $69 \pm 13$  years).

Within one previous and follow-up year, antihistamines were dispensed to about 50% of patients on hemodialysis with CKD-aP. This study found around 10% (23/218) of the cohort treated with gabapentin, but no patient received pregabalin or thalidomide reimbursed by the INHS. Overall, each patient on hemodialysis with and without CKD-aP has a similar economic burden for the INHS. Particularly, concomitant drugs corresponded with the entire pharmaceutical expenditure for each subject without CKD-aP, and with 99.5%

(€3,590/€3,667) for each one with CKD-aP. Interestingly, the cost analysis showed that high-efficiency dialyses were the most frequent and expensive choice for the treatment of CKD-aP, with hemodiafiltration accounting for the highest cost.

The prevalence is underestimated compared to that reported by the Italian Registry of Dialysis and Transplantation (17) (i.e.,  $0.7 \times 1000$  inhabitants) for the same period, probably because, to select patients on chronic hemodialysis ( $\geq 2$  years), we excluded people with a negative outcome, who were instead included by the Registry. Moreover, evidence exists on the critical tendency of underreporting pruritus by patients and overlooking it by healthcare professionals (1,2,9). The DOPPS phase 5 (2012-2015) (2) found from 5% to 20% of hemodialysis patients at least moderately bothered by pruritus. Nevertheless, the 17.6% (218/1,239) of patients on chronic hemodialysis for  $\geq 2$  years and potentially affected by CKD-aP are hard to compare with a scarce and inconsistent literature originating from different data sources (2,18).

Despite other limitations in the identification criteria (see “Strengths and limitations” section), demographics were in line with literature (1,2,9), as well as the prevalence of some concomitant metabolic disorders (e.g., related to phosphorus, ferritin and parathormone) (1-4). This evidence suggests that the identified cohort can be representative of the real-world CKD-aP patients, for the purposes of this analysis.

Although this analysis could assess only the recommended pharmacotherapies reimbursed by the INHS and evaluable through administrative databases, rates of patients with at least one CKD-aP-recommended therapy (127/218, 58.3% before; 142/218, 65.1% after index date), including rare UV phototherapy performances, were close to the findings of the DOPPS phase 5, as shown in a recent review (2). In people on hemodialysis with pruritus: oral and topical antihistamines were prescribed as first choice, while gabapentin or pregabalin were prescribed to <10% of patients. In the ReS database, since patients with dermatitis or autoimmune disease potentially treated with antihistamines were excluded, antihistamine supplies appear to be the greater marker of CKD-aP in Italy. Whereas although gabapentin is, nowadays, the only drug worldwide marketed with the highest evidence against CKD-aP (19), our findings confirm the Italian clinical practice (2). It is worth explaining that patients treated at least once during the preceding and following years were not 100% of the cohort, because the therapeutic approach was analyzed in the previous period separately from the follow-up. Whereas for the selection, therapies could also be supplied/performed within both 180 days before and after the index date. The substantial use of high-efficiency dialysis is consistent with the common stepwise management found in the DOPPS phase 5, as shown in a recent review (2) namely, in case of serious pruritus, the dialysis dose is increased before prescribing medications. Indeed, high-flux hemodialysis, hemodiafiltration with hemoperfusion and high-permeability hemodialysis have shown significant relief of CKD-aP compared to the conventional hemodialysis (19). At the same time, the heterogeneous therapeutic approach appears to be a continuous research of an effective dialysis treatment, despite the absence of any real improvement evidence (18).

### **Strengths and limitations**

Administrative data represent a large and unselected community reliably reflecting the real population, with high accuracy in identifying patients with CKD (20). Nevertheless, limitations on the exclusive use of administrative data are several. First of all, given that a specific therapy for CKD-aP does not exist and the CKD-aP diagnosis is not available, a proxy had to be used for the identification of the cohort (i.e., supply of recommended therapies during 180 days before and/or after the index date + exclusion of some conditions frequently causing pruritus and treated by the same therapies (6,7)). Also, the inability to properly identify all the recommended therapies (e.g., therapies for mineral and bone disorders and topical treatments are not evaluable through administrative data (7)) and the INHS reimbursement conditions of antihistamines and gabapentin limit the findings.

Indeed, the prolonged dispensation of antihistamines is reimbursed whether a chronic severe disease (e.g., the excluded ones) exists or in case of long-term treatment of seasonal allergic rhino-conjunctivitis (21), which is a condition hard to identify, but likewise uncommon; whereas gabapentin reimbursement is limited to specific neuropathies not including CKD-aP (22) and to epilepsy, leading to a misclassification.

The absence of out-of-pocket purchase, clinical information (e.g., dialysis vintage or dose, renal function) and other relevant patient characteristics could have contributed to slightly underestimate the cohort selection, also making it impossible to carry out some specific analyses. The ReS database still does not link to other databases, such as dialysis registries, GP's operating system or those collecting laboratory outcomes, and consequently, some patient on hemodialysis with CKD-aP that is assisted by GPs, together with those whose healthcare is not reimbursed by the INHS, remain undetected by this study. Moreover, given the absence of many clinical variables and diagnoses mandatory for the prescription and for reimbursement purposes, only in-hospital diagnoses can be used for selection and analyses. This probably led to the inclusion of patients with an excluded disease on the one hand, and to the underestimation of people with comorbidities on the other hand. Moreover, the absence of a full panel of clinical variables has as limitation that a complete propensity score matching could not be performed, therefore we choose an exact/direct matching method 1:1 based only on the available and most reliable variables, such as sex, age and local HA of residency.

Finally, costs are slightly underestimated, mostly because they do not register the out-of-pocket purchase of healthcare services (e.g., over-the-counter drugs for CKD-aP seem very frequent (3)) and all indirect costs (e.g., those due to productivity loss or caregiver support).

The CKD-aP symptom burden is high and needs to be reduced early. The most updated guidelines (6,7) do not recommend a clear management, but recent studies and reviews (2,18,23,24) reported the tendency of a stepwise approach. Given the lack of an established and effective cure, the identification of comorbidities is essential to recognize the potential underlying mechanism and establish an appropriate therapeutic strategy.

The cost analysis is crucial for understanding the care pathway of people on chronic hemodialysis with CKD-aP and comparing it to that of patients on hemodialysis without pruritus. Our findings prove that the wide use of high-efficiency hemodialytic strategies was too expensive and should be delayed in favor of approaches based on strongest evidence, also following the discovery of an effective treatment (promising novel therapies, e.g., difelikefalin, are currently approved by the Food and Drug Administration [FDA] and European Medicines Agency [EMA] (24)). People on hemodialysis with CKD-aP still have significant unmet needs. Healthcare policy makers and payers should take action soliciting researches to improve treatments, but this effort accomplishes above all through the awareness of the healthcare professionals and patients themselves. Indeed, given the poor understanding of the pathophysiology of CKD-aP and lack of knowledge of

its long-term outcomes (9), updated guidelines and education initiatives for clinicians and patients are deserved. Larger and higher-quality trials are needed (19), as well.

## Conclusions

Even if the identified cohort results are underestimated, this study highlights some current critical therapeutic strategies in the Italian nephrology settings. The observed widespread antihistamine use in Italy for treating CKD-aP still lacks enough evidence, whereas the very low use of gabapentin due to INHS reimbursement criteria was not in line with the strongest evidence for the CKD-aP treatment at the time of the analysis. Despite only being descriptive, this direct cost analysis integrates the very reduced knowledge in the CKD-aP economic and clinical panorama, and suggests that, probably, in Italy, high-efficiency hemodialytic therapies are among the first therapeutic choices leading to a sensitive cost increase for treating CKD-aP. In conclusion, we suggest that healthcare policy makers and clinicians would adopt a stronger evidence-based approach to treat CKD-aP, and this might be a guide to cost offsets, an optimization of the healthcare budget and better outcomes for patients.

## Disclosures

Conflict of interest: L.M. declares his participation in the advisory boards of Vifor Pharma, GlaxoSmithKline and Galderma. F.A. declares his participation in the advisory board of Vifor Pharma. The other authors declare that they have no competing interests.

Financial support: Funding for this study was provided by an unconditional grant from Vifor Pharma, Glattbrugg, Switzerland. The funding agreement ensured the authors' independence in designing the study, interpreting the data, writing and publishing the report.

Author Contributions: Conceptualization: S.C., G.R., L.D., A.P., L.M. and F.A.; data curation: L.D.; formal analysis: L.D.; funding acquisition: I.E., A.A. and N.M.; investigation: G.R., S.C. and L.D.; methodology: S.C., G.R., L.D., L.M. and F.A.; project administration: G.R.; software: L.D.; supervision: A.P. and N.M.; validation: S.C., G.R., L.D., A.P., L.M. and F.A.; writing—original draft: S.C., L.M. and F.A.; writing—review and editing: S.C., C.P., G.R., L.D., L.D., L.M. and F.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: This was a retrospective observational study of Italian administrative data, which have been analyzed in an aggregated form after their anonymization at the source, according to the specific agreements with the regional/local health authorities, owners of the data and European privacy laws. For these reasons and because of the institutional purposes of this study, ethical approval was not applicable.

Informed Consent Statement: This is a retrospective observational study of Italian administrative data, which have been analyzed in an aggregated form after their anonymization at the source, according to the specific agreements with the regional/local health authorities, owners of the data and European privacy laws. For these reasons and because of the institutional purposes of this study, informed consent was not applicable.

Data Availability Statement: The datasets analyzed during the current study are not publicly available and are not available from the corresponding author on reasonable request, because they are owned by the Italian regional/local health authorities who have not authorized Fondazione ReS to make them available.

## References

1. Sukul N, Karaboyas A, Csomor PA, et al. Self-reported pruritus and clinical, dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med.* 2020;3(1):42-53.e1. [CrossRef PubMed](#)
2. Kim D, Pollock C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus. *Clin Kidney J.* 2021 Oct;14(suppl 3): i1-i7. [CrossRef](#)
3. van der Willik EM, Lengton R, Hemmelder MH, et al. Itching in dialysis patients: impact on health-related quality of life and interactions with sleep problems and psychological symptoms—results from the RENINE/PROMs registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(9):1731-1741. [CrossRef PubMed](#)
4. Kimata N, Fuller DS, Saito A, et al. Pruritus in hemodialysis patients: results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int.* 2014;18(3):657-667. [CrossRef PubMed](#)
5. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int.* 2015;87(4): 685-691. [CrossRef PubMed](#)
6. Millington GWM, Collins A, Lovell CR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):34-60. [CrossRef PubMed](#)
7. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506. [CrossRef PubMed](#)
8. Ting SW, Fan PC, Lin YS, et al. Association between uremic pruritus and long-term outcomes in patients undergoing dialysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):924-925. [CrossRef PubMed](#)
9. Aresi G, Rayner HC, Hassan L, et al. Reasons for underreporting of uremic pruritus in people with chronic kidney disease: a qualitative study. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(4):578-586.e2. [CrossRef PubMed](#)
10. Istituto Nazionale di Statistica and ISTAT. Resident population by age, sex and marital status. 2015. [Online](#). Accessed December 2023.
11. Piccinni C, Cevoli S, Ronconi G, et al. Insights into real-world treatment of cluster headache through a large Italian database: prevalence, prescription patterns, and costs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(9):1165-1171. [CrossRef PubMed](#)
12. Maggioni AP, Dondi L, Andreotti F, et al. Prevalence, clinical impact and costs of hyperkalaemia: special focus on heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(8):e13551. [CrossRef PubMed](#)
13. Ronconi G, Dondi L, Calabria S, et al. Real-world prescription pattern, discontinuation and costs of ibrutinib-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia: an Italian healthcare administrative database analysis. *Clin Drug Investig.* 2021;41(7):595-604. [CrossRef PubMed](#)
14. WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. [Online](#). Accessed May 2023.
15. Ministero del Lavoro, della salute e delle politiche sociali. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM. 2007. [Online](#). Accessed December 2023.
16. CINECA—Interuniversity Consortium. [Online](#). Accessed May 2023.
17. Società Italiana di Nefrologia. Registro italiano di dialisi e trapianto [Italian Registry of Dialysis and Transplantation]. [Online](#). Accessed May 2023.



18. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1387-1402. [CrossRef PubMed](#)
19. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of uremic pruritus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2017 Nov;70(5):638-655. [CrossRef PubMed](#)
20. van Oosten MJM, Logtenberg SJJ, Edens MA, et al. Health claims databases used for kidney research around the world. *Clin Kidney J.* 2020;14(1):84-97. [CrossRef PubMed](#)
21. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 89. GU Serie Generale n.259 del 04-11-2004 2004. [Online](#). Accessed December 2023.
22. Agenzia Italiana del Farmaco. Nota 4. Farmaco in nota: duloxetina, gabapentin, pregabalin. [Online](#). Accessed December 2023.
23. Arzhan S, Roumelioti ME, Unruh ML. Itch and ache on dialysis: new approaches to manage uremic pruritus and restless legs. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):222-227. [CrossRef PubMed](#)
24. Trachtenberg AJ, Collister D, Rigatto C. Recent advances in the treatment of uremic pruritus. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(5):465-470. [CrossRef PubMed](#)

# Il burden clinico ed economico delle complicanze della cute peristomale: un'analisi di Activity Based Costing

Agostino Fortunato<sup>1</sup>, Filippo Rumi<sup>1</sup>, Massimo Zazzetta<sup>2</sup>, Marco Della Valle<sup>2</sup>, Vincenzo Pedace<sup>2</sup>, Americo Cicchetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ALTEMS, Alta Scuola di Economia e Management dei Servizi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>2</sup>Coloplast Italia, Bologna - Italy

## Clinical and economic burden of peristomal skin complications: Activity Based Costing analysis

**Introduction:** An ostomy is a procedure in which an opening is made in the abdominal wall to establish a communication between the intestinal or urinary system and the external environment. Peristomal skin complications pose a constant challenge for the majority of individuals with a stoma, as they represent the most common postoperative complication. The aim of this study was to develop an economic evaluation model for assessing the costs associated with peristomal skin complications.

**Methods:** In order to identify these costs, a survey was conducted in collaboration with the Coloplast Ostomy Forum group with the aim of mapping and documenting the timelines and all activities in the management of these complications. The data obtained from the survey were subsequently analyzed using the Activity Based Costing methodology.

**Results:** The results of this analysis clearly indicate that the expenditure for initial visits is higher compared to subsequent ones, and that severe peristomal skin complications impose a greater economic burden than less severe complications. Specifically, the average total cost for managing severe peristomal skin complications amounts to € 104.6.

**Conclusion:** This kind of analysis could provide support to decision-makers in dealing with a more accurate estimate of costs related to healthcare processes, aiming to implement rates able to “cover” the overall cost of certain healthcare activities. Specifically, there is currently no specific rate aimed at defining the value associated with the care and management of this type of complication, so this study confirms that this is an economic challenge that the National Health Service must address.

**Keywords:** Activity Based Costing, Clinical burden, Ostomy, Peristomal skin complication

## Introduzione

La stomia è un intervento con il quale si crea un'apertura sulla parete addominale per poter mettere in comunicazione l'apparato intestinale o urinario con l'esterno. Tale procedura può essere conseguente dall'evoluzione di patologie tumorali dell'intestino o dell'apparato urinario oppure a incidenti, eventi occlusivi o patologie come Morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa. Le conseguenze per il paziente possono tuttavia essere complesse e pericolose (1). Le complicanze dello stoma si verificano con un'elevata frequenza nonostante l'attenta pianificazione preoperatoria, il continuo miglioramento della tecnica chirurgica e la

vasta esperienza dei Clinici (2), possono insorgere a causa di difetti chirurgici, alterazioni della parete addominale e inadeguata gestione della stomia e possono essere classificate in precoci, entro 30 giorni dall'intervento, e tardive, dopo 30 giorni. Oltre a essere causa di un peggioramento della qualità di vita del paziente, le complicanze possono essere causa di reintervento chirurgico, ritardo nella dimissione, protrarsi della convalescenza e uso di una maggiore quantità di presidi. Le complicanze dello stoma includono necrosi, perdite, formazione di granulomi, retrazione, stenosi, prolasso e malattie della cute peristomale (3). Mentre nella letteratura al momento disponibile l'attenzione si è concentrata sulle complicanze chirurgiche, le conseguenze delle complicanze cutanee peristomali (CCP) hanno attirato meno attenzione. Le CCP sono una sfida costante per la maggior parte delle persone con una stomia, poiché si tratta della complicanza postoperatoria più comune. Per tale ragione è stata condotta una revisione non sistematica della letteratura al fine di identificare i principali studi e, in seguito, relativi al contesto italiano, al fine di caratterizzare le evidenze relative alle complicanze peristomali nella popolazione oggetto d'interesse. Dalla seguente revisione

Received: July 28, 2023

Accepted: December 6, 2023

Published online: January 23, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Agostino Fortunato

agostino.fortunato1@unicatt.it



sono emerse sia una mancanza di evidenze che mettano in rilievo l'importante burden clinico delle complicanze cutanee derivanti da una stomia, per quanto concerne il setting italiano, sia una duplice eterogeneità in termini di incidenza e di prevalenza delle complicanze cutanee peristomali nonché delle cause che comportano il manifestarsi delle complicanze oggetto del presente studio. Globalmente, diversi studi hanno riportato un tasso di CCP che varia dal 18% al 60% (4,5) e uno studio recente ha riferito che i problemi cutanei peristomali rappresentano circa il 40% di tutte le visite al personale infermieristico dedicato alla gestione delle stomie (6), suggerendo che questi problemi giocano un ruolo maggiore nella vita delle persone con stomia di quanto generalmente riconosciuto. Il rischio è per tutta la vita, ma l'incidenza delle complicanze è maggiore nei primi cinque anni dopo l'intervento (7), quando una considerevole riduzione del diametro e dell'altezza dello stoma è generalmente la norma, il che richiede la corretta scelta del dispositivo per ridurre al minimo il rischio di perdite e di CCP. L'ampia variazione nella segnalazione delle complicanze può essere dovuta alla valutazione poco sistematica della cute peristomale da parte di diversi gruppi di operatori sanitari che raramente comunicano sugli aspetti delle CCP. La valutazione delle CCP presenta diverse sfide, tra cui quella di definire l'esatta prevalenza. Nello specifico, gli studi effettuati per stimare l'incidenza e la prevalenza nel setting nazionale italiano risultano 2 (8,9) ma trattano maggiormente la classificazione delle complicanze cutanee piuttosto che i dati epidemiologici. Un'altra sfida è quella di valutare oggettivamente l'impatto delle CCP. Un metodo per farlo potrebbe essere quello di valutarne il costo, in termini monetari effettivi. Pertanto, lo scopo del presente studio è stato quello di creare un modello di valutazione economica secondo la metodica del Time-Driven Activity Based Costing (TD-ABC) per la valutazione dei costi delle CCP, dal momento che in letteratura non ci sono evidenze circa il costo associato alle complicanze peristomali nel contesto nazionale. È stata dunque sviluppata una survey volta a identificare i driver di spesa associati alla gestione della condizione di interesse (CCP), al fine di fornire una stima del costo pieno dei pazienti con complicanze peristomali cutanee.

## Metodi

È stato sviluppato un progetto volto a individuare il costo pieno della gestione e della cura delle complicanze cutanee peristomali dei pazienti sottoposti a intervento di ileo/colo- e urostomia.

Al fine di identificare tale valore, è stata realizzata una survey in collaborazione con il gruppo Coloplast Ostomy Forum (COF) e, in seguito, è stata sottoposta via mail a un panel di esperti stomaterapisti facenti parte del COF stesso con l'obiettivo di identificare una mappatura e una rilevazione dei tempi e di tutte le attività in termini di materiali e risorse umane impiegati relativi al percorso di cura e al management di questa complicanza nel setting sanitario italiano. Nello specifico, abbiamo ottenuto e analizzato le risposte da parte di 31 stomaterapisti. Successivamente le varie risorse rilevate lungo tutto il percorso di cura sono

state valorizzate sulla base dei dati forniti dai Professionisti secondo la metodologia TD-ABC. La prospettiva utilizzata è quella del Sistema Sanitario Nazionale, quindi sono stati considerati all'interno dello studio solo i costi diretti sanitari, date la mancanza e la difficile reperibilità dei costi relativi ai giorni di produttività persi dal paziente o dal suo caregiver. Il TD-ABC è uno strumento utile per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi ed è composto da tre fasi:

- identificazione di tutte le risorse umane, distinte per profilo e tempo specifico, diagnostiche e terapeutiche impegnate e utilizzate nelle diverse fasi e attività in cui è stato suddiviso e scomposto il percorso di cura, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata o unità di materiale utilizzata e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
- misurazione dei costi: identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti, delle prestazioni e delle attività considerati, ne è stata effettuata la valorizzazione in termini di costo, facendo riferimento a fonti quali: Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, CCNL, Lista di Trasparenza farmaci di classe C e bandi di gara regionali;
- valorizzazione dei risultati: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi driver di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso.

Al fine di valorizzare lo studio secondo la metodica del TD-ABC, è stato considerato il costo orario dei Professionisti sanitari coinvolti nel processo di gestione delle complicanze cutanee peristomali attraverso la consultazione del Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (CCNL). Il costo al minuto dei Professionisti sanitari che intervengono durante il percorso in studio è indicato nella Tabella I. Per quanto concerne invece la valorizzazione dei materiali utilizzati nel processo di gestione e cura del paziente con stomia, nell'ambito delle complicanze peristomali, sono stati identificati i costi di aggiudicazione a seguito della consultazione di recenti "bandi di gara regionali", come mostrato nella Tabella II. In tale contesto, è opportuno sottolineare che non sono stati utilizzati dei criteri di selezione specifici per indagare in merito al costo dei materiali e che nell'analisi si assume un costo unitario omogeneo per i materiali utilizzati nell'ambito delle CCP.

**TABELLA I** - Costo professionisti sanitari

Materiale utilizzato	Costo unitario	Fonte
Stomaterapista	0,27 €	Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (16)
Chirurgo	0,58 €	Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (16)
Dermatologo	0,58 €	Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (16)

**TABELLA II - COSTO MATERIALI**

<b>Materiale utilizzato</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Fonte</b>
Eosina soluzione acquosa 2%	2,35 €	Bando Regionale Piemonte (10)
Polvere protettiva	0,45 €	Delibera ASL 1 Napoli (11)
Pasta protettiva	0,15 €	Delibera ASL 1 Napoli (11)
Idrocolloidi	1,03 €	Bando Regionale Lombardia (12)
Crema dermatologica	3,41 €	Determina ASL Lanusei (13)
Fibra gelificante	2,30 €	Determina ASST Mantova (14)
Medicazione in fibre di alginato	1,18	Determina ATS Sardegna (15)
<b>Totale</b>	<b>10,87 €</b>	

La valorizzazione del tempo dedicato dai Professionisti sanitari durante le visite è indicata nella Tabella II.

Il questionario, dunque, al fine di rilevare le caratteristiche di gestione e presa in cura del paziente con complicanze cutanee peristomali, ha posto in essere una stratificazione della patologia in questione in base alla gravità. Infatti la CCP viene suddivisa in complicanza lieve, moderata e severa. Nello specifico sono state individuate dai Professionisti le tipologie di complicanza rispetto alla severità. In caso di CCP lieve la tipologia più comune è la dermatite peristomale, in caso di CCP moderata è il distacco mucocutaneo parziale e in caso di CCP severa sono emersi il distacco mucocutaneo totale, la necrosi umida e la dermatite peristomale. In tale contesto, è opportuno sottolineare che, nell'ambito dello studio, era compito del rispondente identificare secondo propri criteri basati sull'esperienza clinica (indipendentemente dalla scala utilizzata) la gravità della CCP. Inizialmente, si è indagato sul management delle visite vale a dire il numero previsto per il trattamento di una complicanza peristomale, la durata media della patologia e il tipo di Professionisti sanitari coinvolti nel processo di cura, in generale.

Successivamente, il questionario è entrato nello specifico del percorso di cura, tenendo conto della stratificazione della CCP in base alla gravità. Al fine di ottenere un quadro di risposte quanto più comprensivo possibile delle diverse realtà cliniche, la survey è stata ulteriormente stratificata per numero di visita effettuata, in base alla complicanza. Infatti, ai rispondenti è stato chiesto di indicare quali Professionisti Sanitari venissero coinvolti nell'espletamento di ciascuna delle quattro visite, rispettivamente nel caso di un paziente con complicanza lieve, moderata o severa, e il tempo impiegato da ciascun Professionista indicato per lo svolgimento di ciascuna visita indicata e in base alla complicanza riportata dal paziente. Inoltre, sono stati indagati la durata di ciascuna delle quattro visite e il materiale utilizzato nell'espletamento di ciascuna di queste, in base al tipo di complicanza. Infine, rispettando la tipologia di complicanza, sono stati indagati la durata del trattamento della CCP, il numero di visite erogate e il tipo di Professionisti sanitari intervenuti in tutto il processo di cura, nel caso di un paziente con complicanza lieve, moderata e severa.

Al fine di caratterizzare al meglio l'analisi di TD-ABC, è opportuno sottolineare l'assunzione che le percentuali di utilizzo dei materiali decrescono all'aumentare del numero della visita, poiché si è ipotizzato un miglioramento medio del burden clinico dopo ciascuna visita. Per tale ragione si è ipotizzato che durante l'espletamento della prima visita venisse utilizzato il 100% dei materiali utili all'erogazione del trattamento in tutti e 3 i tipi di complicanza oggetto di studio. Di conseguenza, nella seconda visita, tali percentuali sono state stimate tra il 90% e il 100% a seconda che il Professionista sanitario rispondente indicasse una complicanza lieve, moderata o severa; nella terza visita e nella quarta si è considerato l'utilizzo dei materiali, a seconda del tipo di complicanza, in una percentuale tra il 70% e il 90%. Inoltre, il "tempo in minuti" dedicato da ciascun Professionista sanitario per l'espletamento della visita è il risultato di una media rispetto a quanto espresso da ciascun rispondente sulla base del tipo di complicanza e del tipo di visita.

## Risultati

Al fine di rappresentare i risultati dell'analisi del Time-Driven Activity Based Costing si è proceduto con il differenziare ciascuna delle quattro visite oggetto dell'analisi in base alla severità della complicanza cutanea peristomale, quindi in lieve, moderata e severa, così da ottenere una classificazione su quale tipo di complicanza risulti in un burden economico più oneroso per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Nella Tabella III sono illustrati i risultati dell'analisi TD-ABC, stratificati per numero di visita e per severità della complicanza. In aggiunta, al fine di valorizzare in modo più puntuale i risultati, questi sono illustrati anche tramite la deviazione standard, per valutare l'eventuale scostamento dei valori rispetto al dato medio.

Dai risultati dell'analisi è emerso che la spesa per la prima visita risulta più onerosa per il SSN rispetto alle seguenti. Nello specifico la spesa totale per le complicanze oggetto di analisi nella prima visita è pari a 75,63 €, nella seconda è pari a 57,85 €, nella terza è pari a 48,25 €, mentre nell'ultima si attesta a 39,41 €. Tale decremento è dovuto alla riduzione del tempo necessario da parte dei Professionisti sanitari per la gestione del paziente e al minore impiego di materiali per la cura. Inoltre, a fronte di un costo di 18,18 € per la prima visita di un paziente con complicanza lieve, nelle successive il costo risulta intorno ai 5,00 €. La complicanza più omogenea risulta essere la severa, il cui differenziale tra la prima visita e l'ultima è del 24,12% in meno. Inoltre, attraverso l'applicazione della deviazione standard rispetto ai dati di input inseriti nell'analisi è stato possibile reperire informazioni sulla variabilità dei risultati e del costo finale. In tale contesto è opportuno sottolineare come il tempo impiegato dai Professionisti sanitari per l'erogazione del trattamento e delle cure sia il cost driver dell'analisi, assorbendo circa l'82% del costo totale delle visite. Nella Figura 1 sono riassunti i risultati emersi dall'analisi e stratificati per visita.

Tabella III - Risultati per visita

<b>Prima visita</b>							
<b>Tipo di complicanza</b>	<b>Professionisti sanitari</b>	<b>Tempo in minuti</b>	<b>Costo Professionisti</b>	<b>Materiali utilizzati</b>	<b>% utilizzo materiali</b>	<b>Costo materiali</b>	<b>Costo totale</b>
<b>Lieve</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 22.92 SD ± 7	6.14 € SD ± (€4,27; €8,02)	Pasta protettiva Idrocolloidi	100%	1.18 €	<b>18.18 € SD ± (€15.27; €21.10)</b>
	Dermatologo	Min. 18.75 SD ± 1,8	10.86 € SD ± (€9,82; €11,9)				
<b>Moderata</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 27.16 SD ± 9,8	7.28 € SD ± (€4,65; €9,9)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Fibre gelificanti	100%	9.69 €	<b>27.83 € SD ± (€24.16; €31.49)</b>
	Dermatologo	Min. 18.75 SD ± 1,8	10.86 € SD ± (€9,82; €11,9)				
<b>Severa</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 27.64 SD ± 16	7.41 € SD ± (€3,12; €11,7)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Eosina Fibre gelificanti; Medicazioni in fibra di alginato	100%	10.87 €	<b>29.62 € SD ± (€19.31; €39.97)</b>
	Chirurgo	Min. 8.33 SD ± 4,1	4.83 € SD ± (€2,45; €7,2)				
	Dermatologo	Min. 11.25 SD ± 6,3	6.52 € SD ± (€2,87; €10,2)				
<b>Seconda visita</b>							
<b>Tipo di complicanza</b>	<b>Professionisti sanitari</b>	<b>Tempo in minuti</b>	<b>Costo Professionisti</b>	<b>Materiali utilizzati</b>	<b>% utilizzo materiali</b>	<b>Costo materiali</b>	<b>Costo totale</b>
<b>Lieve</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 16.56 ± SD 4,4	4.44 € SD ± (€3,26; €5,62)	Pasta protettiva Idrocolloidi	90%	1.18 €	<b>5.50 € SD ± (€4.32; €6.68)</b>
<b>Moderata</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 18.60 SD ± 10,9	4.98 € SD ± (€2,06; €7,91)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Fibre gelificanti	95%	9.69 €	<b>22.87 € SD ± (€19.95; €25.8)</b>
	Dermatologo	15 ± 0	8.69 €				
<b>Severa</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 26.21 SD ± 16	7.03 € SD ± (€2,74; € 11;3)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Eosina Fibre gelificanti; Medicazioni in fibra di alginato	100%	10.87 €	<b>29.48 € SD ± (€21.37; €37.64)</b>
	Chirurgo	Min. 10.00 SD ± 2,5	5.79 € SD ± (€4,34; €7,3)				
	Dermatologo	Min. 10.00 SD ± 4,1	5.79 € SD ± (€3,42; €8,17)				
<b>Terza visita</b>							
<b>Tipo di complicanza</b>	<b>Professionisti sanitari</b>	<b>Tempo in minuti</b>	<b>Costo Professionisti</b>	<b>Materiali utilizzati</b>	<b>% utilizzo materiali</b>	<b>Costo materiali</b>	<b>Costo totale</b>
<b>Lieve</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 16.65 SD ± 4,1	4.46 € SD ± (€3,36; €5,56)	Pasta protettiva Idrocolloidi	80%	1.18 €	<b>5.40 € SD ± (€4.3; €6.7)</b>
<b>Moderata</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 23.98 ± SD 9,7	6.43 € SD ± (€3,83; €9,03)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Fibre gelificanti	85%	9.69 €	<b>14.66 € SD ± (€12.06; €17.26)</b>
<b>Severa</b>	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 25.47 SD ± 16,8	6.83 € SD ± (€2,32; €11,33)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Eosina Fibre gelificanti; Medicazioni in fibra di alginato	90%	10.87 €	<b>28.19 € SD ± (€23.69; €32.7)</b>
	Chirurgo	Min. 15.00 ± 0	8.69 €				
	Dermatologo	Min. 5.00 ± 0	2.90 €				

(Continued)





Tabella III - (Continued)

Quarta visita							
Tipo di complicità	Professionisti sanitari	Tempo in minuti	Costo Professionisti	Materiali utilizzati	% utilizzo materiali	Costo materiali	Costo totale
Lieve	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 16.38 SD ± 4,8	4.39 € SD ± (€3,10; €5,68)	Pasta protettiva Idrocolloidi	70%	1.18 €	<b>5.21 € SD</b> <b>± (€3,92;</b> <b>€6,50)</b>
Moderata	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 23.33 SD ± 10,3	6.25 € SD ± (€3,49; €9,02)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Fibre gelificanti	80%	9.69 €	<b>14 € SD ±</b> <b>(€10.39;</b> <b>€16.77)</b>
Severa	Stomaterapista/ Infermiere	Min. 28.06 SD ± 18,2	7.52 € SD ± (€2,64; €12,40)	Pasta protettiva Idrocolloidi Polvere protettiva Crema dermatologica Eosina Fibre gelificanti; Medicazioni in fibra di alginato	90%	10.87 €	<b>20.20 € SD</b> <b>± (€19.01;</b> <b>€36.68)</b>

Min. = minuti, SD = deviazione standard

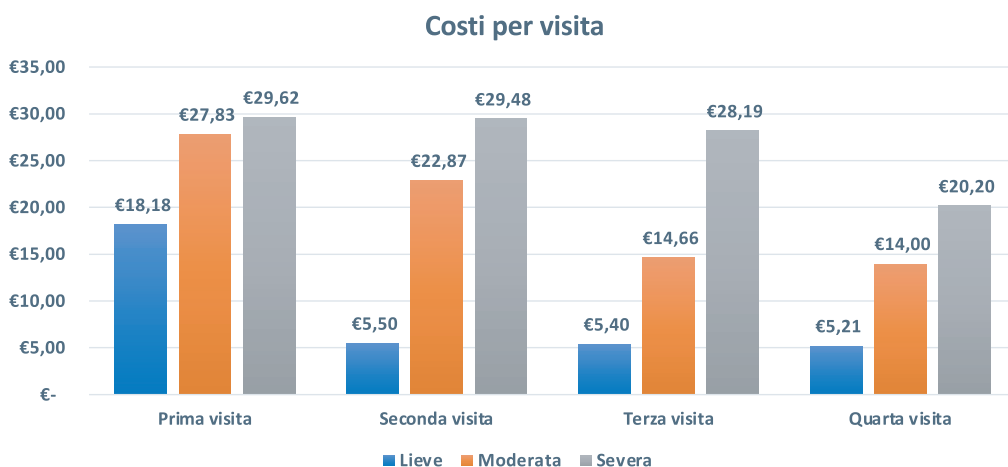


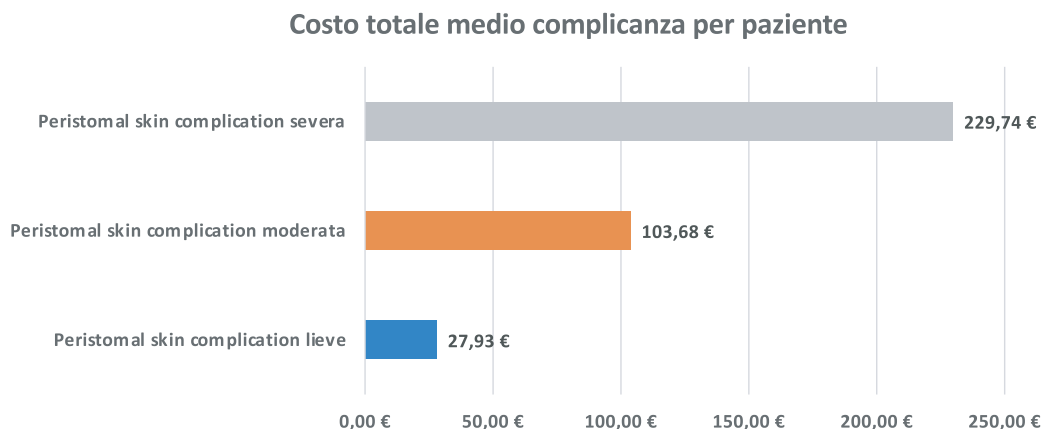
Fig. 1 - Costi per visita.

La figura professionale più coinvolta risulta lo stomaterapista, presente in tutti i livelli di severità delle complicanze. La visita più onerosa risulta essere la prima del paziente con complicità severa, con un costo medio di 29,62 €; al contrario, quella con un minor consumo di risorse sanitarie è

risultata la quarta visita di un paziente con complicanze di tipo lieve, con un costo pari a 5,21 €. Un'ulteriore stratificazione è stata sviluppata per stimare il costo di gestione totale delle diverse complicanze oggetto di studio, come mostrato nella Tabella IV.

TABELLA IV - Risultati per tipo di complicità

Peristomal Skin Complication Lieve	Peristomal Skin Complication Moderata	Peristomal Skin Complication Severa	Peristomal Skin Complication
Costo totale visita	8,57 €	Costo totale visita	19,84 €
Durata gestione CCP (giorni)	3,2	Durata gestione CCP (giorni)	5,2
<b>Costo Finale</b>	<b>27,9 €</b>	<b>Costo Finale</b>	<b>103,7 €</b>
Costo totale visita	26,87 €	Costo totale visita	18,43 €
Durata gestione CCP (giorni)	8,5	Durata gestione CCP (giorni)	5,7
<b>Costo Finale</b>	<b>229,7 €</b>	<b>Costo Finale</b>	<b>104,6 €</b>



**Fig. 2** - Costo totale medio complicanza per paziente

In tal caso, il costo finale deriva dal prodotto tra il “costo totale visita” e la “durata gestione CCP”. Al fine di stimare tali valori è stata effettuata una media tra le singole visite relative allo stesso tipo di complicanza, mentre la durata media di gestione è stata stimata attraverso il questionario sviluppato in collaborazione con il Coloplast Ostomy Forum. Nella Figura 2 sono mostrati i costi totali medi per grado di severità delle complicanze.

## Discussione

Le complicanze cutanee peristomali rappresentano un importante aspetto nel contesto della gestione dei pazienti con stomie. Queste complicanze, che vanno da una lieve irritazione cutanea alla più severa, infezione o fistola, possono avere un impatto significativo sulla salute e sulla qualità della vita dei pazienti. Tuttavia, un aspetto spesso trascurato di queste complicanze è l'assorbimento di risorse economiche che ne deriva. Un'analisi accurata volta a identificare il costo pieno della gestione e della cura delle complicanze cutanee peristomali offre un'opportunità unica per comprendere pienamente l'impatto economico di queste condizioni sul sistema sanitario e sui pazienti stessi. I risultati di tale analisi indicano chiaramente che le complicanze cutanee peristomali di gravità severa impongono il carico economico più oneroso rispetto alle complicanze di gravità moderata o lieve. Il costo più elevato è imputabile principalmente a differenti voci di costo tra cui la necessità di effettuare più visite di controllo con figure professionali esperte del settore, come stomaterapisti, dermatologi e chirurghi, una durata di gestione della condizione più lunga, con un aumento dei costi diretti associati a eventuali ospedalizzazioni, con ripercussioni negative sulla vita quotidiana del paziente, e la maggiore necessità di utilizzo di materiali e farmaci specifici, come creme o lozioni, che possono rappresentare un costo continuo. Oltre a questo, le CCP impattano significativamente sulla qualità della vita del paziente causando anche restrizioni nelle attività quotidiane e influenzando così la capacità del paziente di condurre una vita normale.

Questi risultati fanno sorgere quesiti su come sarebbe possibile prevenire e gestire meglio queste complicanze per

ridurre il loro impatto economico e migliorare la qualità della vita dei pazienti. Una risposta può venire dall'educazione dei pazienti sulla gestione delle stomie, dall'igiene cutanea adeguata e dall'identificazione precoce delle complicanze. Inoltre, è essenziale investire nella formazione del personale sanitario per garantire una valutazione tempestiva e una gestione appropriata delle complicanze. La prevenzione rimane un pilastro fondamentale, poiché è noto che molte complicanze cutanee peristomali possono essere evitate con un'assistenza e un'attenzione corrette. L'analisi di TD-ABC sulla gestione e sulla cura delle complicanze cutanee peristomali conferma che rappresentano una sfida economica che il SSN deve fronteggiare. La ricerca di strategie preventive, educative e terapeutiche mirate è fondamentale per migliorare la gestione di queste complicanze, ridurre i costi e garantire una migliore qualità della vita per i pazienti con stomie.

## Conclusioni

Il presente progetto è stato sviluppato al fine di individuare il costo pieno della gestione e della cura delle complicanze cutanee peristomali dei pazienti sottoposti a intervento di ileo-/colo- e urostomia. Le analisi TD-ABC sono molto utili nell'ambito delle valutazioni economiche in sanità. Talvolta, infatti, evidenziando un importante consumo di risorse sanitarie in determinate attività assistenziali, individuano la necessità di porre maggiore attenzione laddove risulti un burden clinico non valorizzato al meglio. Questi modelli potrebbero fornire una motivazione di confronto e di studio più puntuali sulla patologia in questione, per dettagliare il percorso di presa in carico o fornire maggiori evidenze scientifiche.

Dall'analisi economica in questione è emerso che, in media, tenuto conto di tutte le risposte estrapolate dal questionario, indipendentemente dal grado di visita e dal tipo di complicanza riportata, il costo di gestione risulta essere pari a 104,63 €. Inoltre, è emerso che i costi del personale incidono in media per circa l'82% sul costo del percorso assistenziale di un paziente con CCP.

A nostra conoscenza, il presente studio è il primo a indagare in maniera dettagliata e tramite una metodica consolidata (TD-ABC) sul consumo di risorse, in termini di costi

diretti sanitari relativi alla gestione e alla cura dei pazienti con complicanze cutanee peristomali a seguito di intervento di ileo-/colo- e urostomia nel contesto italiano.

Tuttavia, il presente studio non è privo di limitazioni. In primo luogo, la survey è stata basata unicamente sulle percezioni degli stomaterapisti piuttosto che su evidenze cliniche o su database amministrativi. In secondo luogo, non è stato possibile valorizzare al meglio l'utilizzo dei materiali, in quanto non è stato possibile reperire dati puntuali sul reale uso durante l'erogazione dei trattamenti. In tale contesto si è ricorso a una expert opinion di un panel di clinici esperti nel settore, al fine di quantificare il consumo effettivo dei materiali, assumendo una diversa percentuale di utilizzo tra quelli impiegati a seconda della severità della CCP e del numero di visite effettuato.

Al momento non esiste una tariffa specifica volta a definire il valore associato alla cura e alla gestione di questo tipo di complicanze. Studi del genere potrebbero fornire un supporto ai decisori per confrontarsi con una stima più puntuale dei costi inerenti ai processi assistenziali al fine di implementare tariffe abbastanza capienti da "coprire" il costo complessivo di alcune attività assistenziali.

## Acknowledgements

Il progetto è stato coordinato dal Gruppo COF che, a livello internazionale, conta più di 600 infermieri specializzati in stomia e che in Italia è rappresentato da 70 specialisti provenienti da tutte le regioni nazionali. Il Gruppo COF opera nell'ambito della cura delle stomie e del benessere dei pazienti stomizzati e promuove indagini finalizzate al miglioramento della pratica clinica.

## Disclosures

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

Financial support: This article has been made possible by a contribution from Coloplast.

## Bibliografia

- Robertson I, Leung E, Hughes D, et al. Prospective analysis of stoma-related complications. *Colorectal Dis.* 2005;7(3):279-285. [CrossRef PubMed](#)
- Shabbir J, Britton DC. Stoma complications: a literature overview. *Colorectal Dis.* 2010;12(10):958-964. [CrossRef PubMed](#)
- Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén AM, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. *Colorectal Dis.* 2010;12(10):971-976. [CrossRef PubMed](#)
- Colwell JC, Goldberg M, Carmel J. The state of the standard diversion. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2001;28(1):6-17. [PubMed](#)
- Nybaek H, Jemec GBE. Skin problems in stoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):249-257. [CrossRef PubMed](#)
- Jemec GB, Nybaek H. Peristomal skin problems account for more than one in three visits to ostomy nurses. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1211-1212. [CrossRef PubMed](#)
- Londono-Schimmer EE, Leong APK, Phillips RKS. Life table analysis of stomal complications following colostomy. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(9):916-920. [CrossRef PubMed](#)
- Menin G, Roveron G, Barbierato M, Peghetti A, Zanotti R. Design and validation of a "Peristomal Lesion Scale" for peristomal skin assessment. *Int Wound J.* 2019;16(2):433-441. [CrossRef PubMed](#)
- Antonini M, Militello G, Manfreda S, Arena R, Veraldi S, Gasperini S. SACS 2.0: a proposal for the classification of peristomal skin disorders. Results of a multicenter observational study. *Acta Vulcanol.* 2016;14:140-151.
- Nuove disposizioni europee in materia di antisettici, disinfettanti e biocidi: lo stato dell'arte in europa e in italia [Online](#); (Accessed March 2023)
- ASL 1 Napoli1, Deliberazione del Direttore Generale n. 1407 del 02/08/2022. [Online](#); (Accessed March 2023)
- Azienda Regionale per l'innovazione e gli Acquisti (ARIA) Lombardia. [Online](#). (Accessed March 2023)
- ASL 4 Lanusei. Determina del Direttore del Servizio Acquisti n. 347 del 13/04/2016. [Online](#). (Accessed March 2023)
- ASST Mantova. Struttura Funzione Acquisti. Determinazione Dirigenziale n. 617 del 14/11/2019. [Online](#). (Accessed March 2023)
- Determina ATS. Sardegna. [Online](#). (Accessed March 2023)
- Agenzia per la rappresentanza negoziale delle pubbliche amministrazioni (ARAN). Contratto collettivo nazionale di lavoro relativo al personale del comparto funzioni locali triennio 2019 – 2021. [Online](#) (Accessed March 2023)

# Costo per NNT di upadacitinib nel trattamento dei pazienti con dermatite atopica da moderata a severa in Italia

Andrea Chiricozzi<sup>1</sup>, Antonio Costanzo<sup>2</sup>, Anna Levi<sup>3</sup>, Federica Parretta<sup>3</sup>, Roberto Ravasio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>UOC di Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Dermatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Dermatology Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano - Italy

<sup>3</sup>AbbVie, Roma - Italy

<sup>4</sup>HEOR and RWE Lead, PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider, Milano - Italy

## Cost per NNT for upadacitinib in the treatment of patients with moderate-severe atopic dermatitis in Italy

**Background:** Targeted systemic therapies, including abrocitinib, baricitinib, dupilumab, tralokinumab and upadacitinib, are new treatments for moderate to severe atopic dermatitis (AD). We evaluated the efficacy and the costs of these targeted systemic therapies in the treatment of adult patients with moderate to severe AD.

**Methods:** The clinical efficacy was assessed considering the results of a previous network meta-analysis (NMA). The analysis involved five therapies approved in Italy for the treatment of moderate to severe AD: abrocitinib (ABR), baricitinib (BAR), dupilumab (DUP), tralokinumab (TRA) and upadacitinib (UPA). According to the NMA, the cost of the treatment was based on the number of administrations dispensed at 16 weeks and the clinical efficacy was measured by the number needed to treat (NNT) compared to placebo using the improvement  $\geq 75\%$  (EASI-75) or  $\geq 90$  (EASI-90) from baseline of the eczema area and severity index (EASI). Only the ex-factory price of the targeted systemic therapies was considered. The cost per NNT was adopted as a cost-effectiveness indicator.

**Results:** At 16 weeks, the cost per NNT based on EASI-75 was lower for UPA 15 mg (€ 6,384.00) compared to BAR 4 mg (€ 11,619.73) and 2 mg (€ 14,524.66), ABR 100 mg (€ 16,265.22), DUP 300 mg (€ 16,115.04) and TRA 300 mg (€ 31,710.24). UPA 15 (€ 8,512.00) also showed the lower cost per NNT based on EASI-90 at 16 weeks compared to BAR 4 mg (€ 14,788.75) and 2 mg (€ 20,862.70), ABR 100 mg (€ 25,922.69), DUP 300 mg (€ 25,992.00) and TRA 300 mg (€ 41,067.36).

**Conclusions:** The findings show that upadacitinib is the most cost-effective option (cost per NNT) for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis.

**Keywords:** Atopic dermatitis, Cost per NNT, EASI-75, EASI-90, Italian NHS, Upadacitinib

## Introduzione

La dermatite atopica (*Atopic Dermatitis*, AD) è una malattia infiammatoria cronica della pelle, altamente debilitante, con una fisiopatologia complessa e una presentazione clinica eterogenea (1). I pazienti con AD da moderata a severa manifestano lesioni eczematose ricorrenti, prurito, dolore e disturbi del sonno. Inoltre, sono soggetti a un maggiore rischio di comorbidità e spesso riportano una diminuzione

dell'autostima, prestazioni scadenti a scuola o sul luogo di lavoro e, in generale, una riduzione della qualità di vita rispetto alla popolazione generale (2,3).

La AD è una malattia a elevata prevalenza. Secondo una recente revisione della letteratura, nei bambini la prevalenza dei sintomi della AD varia tra l'1,7% e il 32,8%, mentre negli adulti varia tra l'1,2% e il 9,7% (4). In questi ultimi la AD può persistere dall'infanzia oppure può iniziare o ripresentarsi (5,6). In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza della AD; uno studio multicentrico, condotto nel 2018 attraverso la somministrazione di una survey *web-based*, ha stimato una prevalenza dell'8,1% della AD nella popolazione adulta (7).

Con l'obiettivo di identificare il migliore approccio terapeutico, una volta effettuata la diagnosi di AD, ne viene successivamente valutata la severità. Per fare ciò vengono utilizzati differenti *score*; quello maggiormente utilizzato è l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) (8). Sulla base

Received: November 17, 2023

Accepted: January 21, 2024

Published online: February 16, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio

email: [roberto.ravasio@pharmalex.com](mailto:roberto.ravasio@pharmalex.com)



dell'utilizzo di questo score la AD viene definita da moderata a severa con un punteggio EASI  $\geq 16$  oppure con un punteggio EASI  $< 16$ , ma in presenza di almeno una delle seguenti condizioni: i) localizzazione della malattia al volto, alle mani o ai genitali; ii) prurito con punteggio su scala numerica (NRS)  $> 7$ ; iii) sonno disturbato con punteggio NRS  $> 7$ ; iv) compromissione della qualità della vita, valutata con il questionario *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (8).

La principale finalità delle terapie farmacologiche somministrate per il trattamento della AD è il controllo della sintomatologia e dell'infiammazione cutanea. Come accennato, la scelta del corretto trattamento deve essere fatta in funzione della severità della malattia. Nella maggior parte dei casi di malattia moderata o severa, le terapie topiche, fornendo un miglioramento temporaneo, devono essere integrate o sostituite da altri trattamenti che riducono l'infiammazione, quali fototerapia, farmaci immunomodulatori sistemici o farmaci modificanti la malattia (*Disease Modifying Therapy*, DMT) (9). La terapia sistemica, come corticosteroidi e ciclosporina, è indicata in pazienti che non sono adeguatamente controllati e/o che non tollerano il trattamento topico (10). Sempre nei soggetti che non rispondono alla terapia topica convenzionale, in alternativa alla ciclosporina viene raccomandata la somministrazione di metotrexato, micofenolato mofetile e azatioprina (10). Sebbene queste terapie immunosoppressive siano efficaci, possono però causare sia nel breve che nel lungo periodo eventi avversi (EA) e una progressiva perdita della risposta (10,11).

La mancanza di trattamenti in grado di garantire sia nel breve che nel lungo periodo il mantenimento della risposta clinica in assenza di eventi avversi (EA) ha portato allo sviluppo di nuove molecole (12). Negli ultimi anni in Italia sono stati rimborsati diversi farmaci per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa vale a dire abrocitinib (ABR) (13), baricitinib (BAR) (14), dupilumab (DUP) (15,16), tralokinumab (TRA) (17) e upadacitinib (UPA) (18).

Abrocitinib è un inibitore della Janus chinasi (JAK) 1. Le JAK sono enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nell'ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. Le JAK fosforilano e attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT) che inducono l'espressione genica all'interno della cellula (19). L'efficacia e la sicurezza di abrocitinib in monoterapia e in associazione con terapie topiche sono state valutate in 3 studi cardine di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (MONO-1, MONO-2 e COMPARE) (20-22).

Baricitinib è un inibitore selettivo e reversibile di JAK1 e JAK2 (23), le cui efficacia e sicurezza in monoterapia o in combinazione con corticosteroidi topici (CST) sono state valutate in tre studi di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di 16 settimane (BREEZE-AD1, -AD2, -AD5 e -AD7) (24-26).

Dupilumab è un anticorpo IgG4 monoclonale completamente umano che si lega alla subunità alfa condivisa del recettore dell'interleuchina 4 e che quindi inibisce la trasduzione del segnale di IL-4 e IL-13 (27). L'efficacia e la sicurezza

di dupilumab come monoterapia e in combinazione con corticosteroidi topici sono state valutate in tre studi clinici registrativi, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (SOLO 1, SOLO 2 e CHRONOS) (28,29).

Tralokinumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umano che si lega specificamente alla citochina interleuchina 13 (IL-13) di tipo 2 e ne inibisce l'interazione con i rispettivi recettori (30). Tralokinumab neutralizza l'attività biologica dell'IL-13 bloccandone l'interazione con il complesso di recettori IL-13R $\alpha$ 1/IL-4R $\alpha$  (30). L'efficacia e la sicurezza di tralokinumab in monoterapia e con corticosteroidi topici concomitanti sono state valutate in tre studi cardine randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (ECZTRA 1, ECZTRA 2 ed ECZTRA 3) (31,32).

Upadacitinib, infine, è un inibitore selettivo e reversibile delle JAK, in grado di inibire preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 (33). L'efficacia e la sicurezza di upadacitinib sono state valutate in tre studi multicentrici di fase III randomizzati, in doppio cieco (Measure Up 1, Measure Up 2 e AD Up) (34,35).

## Obiettivo

La disponibilità sul mercato di farmaci con efficacia e costi variabili per la stessa indicazione terapeutica determina per i pagatori il bisogno di disporre di analisi che confrontino per ogni opzione vantaggi clinici e costi associati. In quest'ottica, l'obiettivo della presente analisi è stato quello di stimare, sulla base dei risultati clinici della *Network Meta-Analysis* (NMA) condotta da Silverberg et al. (36), il costo per *Number Needed to Treat* (NNT) di abrocitinib, baricitinib, dupilumab, tralokinumab e upadacitinib nel trattamento della dermatite atopica da moderata a severa nei pazienti adulti candidabili alla terapia sistemica.

## Metodi

### Premessa

L'analisi del costo per NNT è stata condotta considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Il costo totale del trattamento farmacologico è stato calcolato in riferimento a un orizzonte temporale di 16 settimane. L'efficacia dei trattamenti farmacologici, su cui si basa il calcolo del costo per NNT, è stata valutata considerando gli endpoint clinici EASI-75 (miglioramento  $\geq 75\%$  rispetto al punteggio al basale) ed EASI-90 (miglioramento  $\geq 90\%$  rispetto al punteggio al basale).

Nella valutazione economica non è stato incluso alcun costo per la gestione degli eventi avversi gravi correlati ai trattamenti somministrati, poiché la NMA non ha fornito alcun dato in merito (36).

Sebbene i farmaci siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione, orale nel caso di ABR, BAR e UPA e sottocutanea per DUP e TRA, in via conservativa, si è assunto che in entrambi i casi il trattamento venga autosomministrato dal paziente o somministrato dal *caregiver* (familiare), senza determinare alcun costo a carico del SSN.

### Dati clinici

Gli endpoint clinici EASI-75 ed EASI-90 utilizzati nel calcolo del costo per NNT riflettono i risultati della NMA condotta da Silverberg et al. (36), che ha valutato l'efficacia comparativa delle terapie sistemiche senza l'aggiunta di corticosteroidi topici (TCS) e/o di inibitori topici della calcineurina (TCI) nel trattamento degli adulti con AD da moderata a severa (36). Gli esiti sono stati valutati al *timepoint* primario di ogni studio considerato nella NMA (dodicesima settimana per abrocitinib e sedicesima settimana per tutte le altre terapie), nonché alla quarta e all'ottava settimana come *timepoint* secondari (36).

La Tabella I presenta i risultati della NMA per il *timepoint* primario (16 settimane) distinguendo tra EASI-75 ed EASI-90 (36). Per ciascuno dei due endpoint clinici vengono indicati il numero di pazienti considerati nella NMA, l'odds ratio (OR) rispetto al placebo, il NNT (calcolato rispetto al placebo), il tasso di risposta per l'endpoint clinico e l'indice dell'analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo (*surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA) (36). Quest'ultimo corrisponde a una presentazione numerica di un *ranking* generale, in cui a ciascun trattamento viene associato un valore compreso tra lo 0% e il 100% (37). Quanto più alto è il valore SUCRA e quanto più si avvicina al 100% tanto maggiore è la probabilità che un trattamento si trovi nella prima posizione o in una delle prime posizioni (37). Viceversa, quanto più vicino a 0 è il valore SUCRA tanto più probabile è che un trattamento si trovi nell'ultima posizione o in una delle ultime posizioni (37).

Considerando entrambi gli endpoint clinici, rispetto alle altre molecole, UPA 15 mg somministrato una volta al giorno (QD) determina la maggiore efficacia espressa in termini di OR versus placebo, di NNT versus placebo, di tasso di risposta per esito clinico e di punteggio SUCRA (Tab. 1) (36).

### Popolazione

In accordo con quanto fatto nella NMA di Silverberg et al. (36), nella presente analisi economica è stata considerata una popolazione costituita da soggetti adulti (età  $\geq 18$  anni) con AD da moderata a severa candidabili alla terapia sistemica.

### Orizzonte temporale

Anche in questo caso, in accordo con il *timepoint* primario considerato nella NMA di Silverberg et al. (36), il costo totale del trattamento farmacologico e il conseguente costo per NNT sono stati calcolati in riferimento a un orizzonte temporale di 16 settimane. Dal momento che i dati clinici considerati nella NMA per ABR sono riferiti a un orizzonte temporale di 12 settimane, si è assunto che tali dati rimangano costanti anche a 16 settimane. Tale assunzione trova giustificazione nel fatto che le valutazioni di efficacia effettuate in momenti precedenti (a 4 e a 8 settimane, *timepoint* secondari) al *timepoint* primario non hanno evidenziato differenze tali da non poter assumere che l'efficacia di ABR a 12 settimane rimanga costante anche a 16 settimane (36).

### Trattamenti considerati

L'analisi economica è stata condotta considerando abrocitinib (13), baricitinib (14), dupilumab (15), tralokinumab (17) e upadacitinib (18), molecole attualmente tutte rimborsate in Italia per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi di AD da moderata a severa candidabili alla terapia sistemica.

### Schema di somministrazione

Sulla base di quanto indicato dai corrispondenti riassunti delle caratteristiche di prodotto (RCP) (19,23,27,30,33), la

**TABELLA 1** - NMA endpoint (EASI-75 ED EASI-90) A 16 settimane

Endpoint clinico	Trattamento	N. pazienti	Odds ratio versus placebo	NNT	Tasso di risposta	SUCRA (%)
<b>EASI-75</b>	Upadacitinib 15 mg	557	10,89 (8,16-14,71)	2,1 (1,8-2,9)	58,1% (40,9-73,5%)	77,9
	Dupilumab 300 mg	457	6,05 (4,38-8,44)	3,1 (2,3-4,9)	43,5% (27,4-61,0%)	55,6
	Abrocitinib 100 mg	314	5,93 (3,49-10,72)	3,2 (2,1-5,9)	43,0% (24,8-64,0%)	53,9
	Baricitinib 4 mg	248	4,07 (2,64-6,31)	4,4 (2,8-8,4)	34,1% (19,4-52,6%)	36,4
	Baricitinib 2 mg	392	3,31 (2,27-4,87)	5,5 (3,4-10,6)	29,6% (16,8-46,8%)	23,2
	Tralokinumab 300 mg	1.196	3,02 (2,19-4,24)	6,1 (3,8-11,4)	27,8% (15,9-43,9%)	19,1
	Placebo	2.214			11,3% (6,3-19,2%)	
<b>EASI-90</b>	Upadacitinib 15 mg	557	12,84 (8,93-18,85)	2,8 (1,9-4,6)	41,4% (24,5-60,8%)	79,8
	Dupilumab 300 mg	457	6,20 (4,19-9,41)	5,0 (2,9-9,6)	25,5% (13,4-43,2%)	50,2
	Abrocitinib 100 mg	314	5,98 (2,84-14,92)	5,1 (2,3-14,2)	24,9% (10,7-50,6%)	46,3
	Baricitinib 4 mg	248	5,50 (3,11-9,94)	5,6 (2,9-13,0)	23,2% (11,1-42,8%)	44,0
	Tralokinumab 300 mg	1.196	3,99 (2,51-6,73)	7,9 (3,9-18,2)	18,1% (8,7-34,2%)	25,0
	Baricitinib 2 mg	392	3,98 (2,40-6,79)	7,9 (3,9-19,0)	18,0% (8,6-34,3%)	23,8
	Placebo	2.214			5,2% (2,7-9,9%)	

Tabella 2 riporta lo schema posologico, la via di somministrazione e il numero di somministrazioni a 16 settimane di trattamento (*timepoint* primario) per i farmaci considerati. Per baricitinib, dal momento che sono entrambi rimborsati (14), sono stati considerati due schemi posologici che prevedono la somministrazione di 2 mg QD o di 4 mg QD. Per ciascun trattamento, infine, è stata considerata un'aderenza del 100%.

### Number Needed to Treat

Il costo per NNT è stato calcolato stimando il NNT di ABR, BAR, DUP, TRA e UPA rispetto al placebo lungo un orizzonte temporale di 16 settimane. Il NNT determina il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico (p. es., paziente che raggiunge un target terapeutico). Esso, quindi, definisce il numero di pazienti che è necessario trattare con una delle molecole indicate sopra (gruppo sperimentale) rispetto al placebo (gruppo di controllo) per ottenere un beneficio terapeutico aggiuntivo che nel presente caso corrisponde alla percentuale di pazienti che ottengono un miglioramento clinico (EASI-75 o EASI-90). Il NNT corrisponde al reciproco della riduzione del rischio assoluto (ARR), dove quest'ultima corrisponde alla differenza dell'incidenza dell'evento tra gruppo sperimentale (*experimental event rate*, EER), intesa come efficacia (EASI-75 o EASI-90) di ABR, BAR, DUP, TRA e UPA, e gruppo di controllo (*control event rate*, CER), intesa come efficacia (EASI-75 o EASI-90) del gruppo placebo. Quanto più il valore di NNT si avvicina a 1 tanto più l'esito è favorevole.

$$NNT = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{(EER - CER)}$$

Moltiplicando, infine, tale indicatore (NNT) per il relativo costo medio di trattamento, si ottiene il costo per NNT associato a ciascuno dei farmaci considerati in relazione al *timepoint* di 16 settimane.

### Costo di acquisto dei farmaci

I consumi dei farmaci sono stati valorizzati considerando per ciascuno di essi il rispettivo prezzo ex-factory al netto degli sconti temporanei di legge (38), ma al lordo di eventuali sconti confidenziali o di scontistiche applicate in sede di gara regionale (Tab. 3). La valorizzazione dei consumi di BAR (2 mg e 4 mg) e UPA è stata fatta considerando il prezzo ex-factory al netto di uno solo dei due sconti temporanei di legge (38), poiché le aziende titolari delle AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) hanno aderito all'istituto del pay-back 5% relativo alla spesa farmaceutica, che consente alla stessa azienda farmaceutica di chiedere all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) la sospensione della riduzione del prezzo del 5% per le specialità medicinali di cui è titolare dietro versamento (pay-back) del relativo controvalore su appositi conti correnti indicati dalle Regioni (39) (Tab. 3).

**TABELLA 2** - Schema e numero di somministrazioni per 16 settimane di trattamento

Molecola	Posologia	Via di somministrazione	Numero di somministrazioni a 16 settimane
Upadacitinib 15 mg	15 mg una volta al giorno	Orale	112
Abrocitinib 100 mg	100 mg una volta al giorno	Orale	112
Baricitinib 2 mg	2 mg una volta al giorno	Orale	112
Baricitinib 4 mg	4 mg una volta al giorno	Orale	112
Dupilumab 300 mg	La dose iniziale raccomandata per i pazienti adulti è di 600 mg (due iniezioni da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea	Sottocute	8
Tralokinumab 300 mg	La dose iniziale raccomandata per i pazienti adulti è di 600 mg (quattro iniezioni da 150 mg), seguita da una dose di 300 mg (due iniezioni da 150 mg) somministrata a settimane alterne sotto forma di iniezione sottocutanea	Sottocute	8

**TABELLA 3** - Costo di acquisto dei farmaci

Trattamento	Confezione		Prezzo ex-factory lordo	Prezzo ex-factory netto*	Costo per unità*	Costo per mg*
Abrocitinib 100 mg	28,0 compresse	100,0 mg	€ 1.408,00	€ 1.270,72	€ 45,38	€ 0,45
Baricitinib 2 mg	28,0 compresse	2,0 mg	€ 694,96	€ 660,21	€ 23,58	€ 11,79
Baricitinib 4 mg	28,0 compresse	4,0 mg	€ 694,96	€ 660,21	€ 23,58	€ 5,89
Dupilumab 300 mg	2,0 siringhe	300,0 mg	€ 1.280,00	€ 1.155,20	€ 577,60	€ 1,93
Tralokinumab 150 mg	4,0 siringhe	150,0 mg	€ 1.280,00	€ 1.155,20	€ 288,80	€ 1,93
Upadacitinib 15 mg	28,0 compresse	15,0 mg	€ 800,00	€ 760,00	€ 27,14	€ 1,81

\*Prezzo Ex-Factory al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge.



### Analisi di scenario

Dal momento che il costo di trattamento rappresenta uno dei principali *driver* del calcolo del costo per NNT, è stata condotta un'analisi di scenario sui prezzi utilizzati nel caso base per valorizzare i consumi dei farmaci. Infatti, quelli considerati nel caso base potrebbero non riflettere i reali prezzi di cessione dei farmaci praticati alle strutture sanitarie. L'analisi di scenario è stata quindi condotta con l'obiettivo di stimare l'impatto sul costo per NNT di alcune ipotesi di sconto sui prezzi di ABR, BAR, DUP, TRA e UPA. È stato quindi ipotizzato che ai farmaci possano essere praticati degli ulteriori sconti compresi tra lo 0% e l'80%, con scaglioni incrementali di 5 punti percentuali. L'analisi di scenario, tramite una serie di tabelle a matrice, mostra tutti i possibili confronti dei valori di costo per NNT a 16 settimane di UPA rispetto agli altri farmaci, per ciascuno dei due endpoint considerati.

### Risultati

#### Costo per NNT: EASI-75

La Figura 1 riporta il costo per NNT a 16 settimane di ABR 100 mg, BAR 2 mg, BAR 4 mg, DUP 300 mg, UPA 15 mg e TRA 300 mg calcolato rispetto all'endpoint clinico EASI-75. Upadacitinib 15 mg determina il minor costo per NNT con un range di differenza che varia da € 5.235,73 rispetto a BAR 4 mg a € 25.326,24 rispetto a TRA 300 mg.

#### Costo per NNT: EASI-90

La Figura 2 riporta invece il costo per NNT a 16 settimane di ABR 100 mg, BAR 2 mg, BAR 4 mg, DUP 300 mg, UPA 15 mg e TRA 300 mg calcolato rispetto all'endpoint clinico EASI-90. Anche in questo confronto upadacitinib 15 mg determina il minor costo

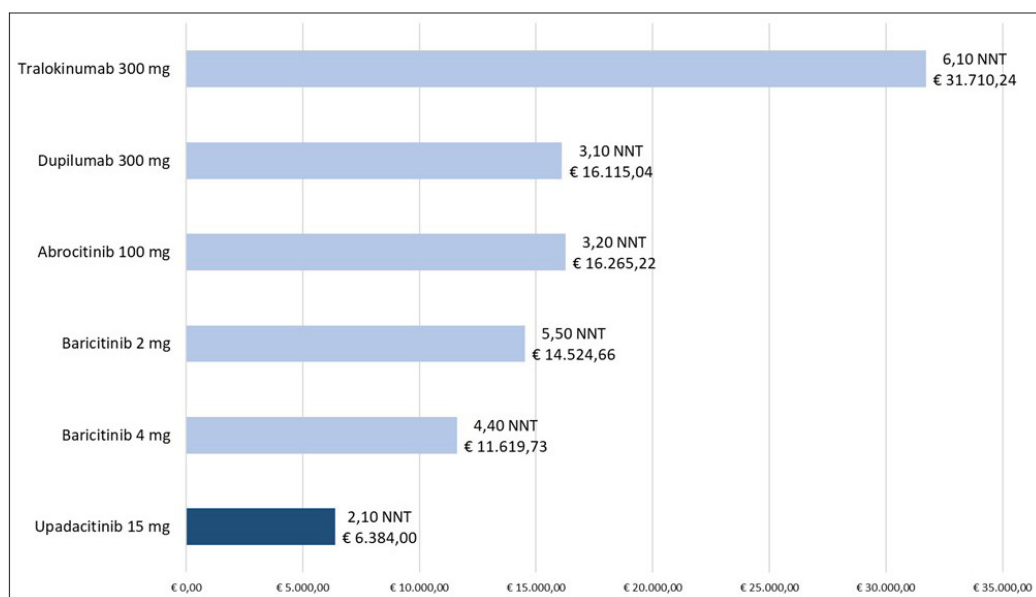


FIGURA 1 - Costo per NNT a 16 settimane: EASI-75.

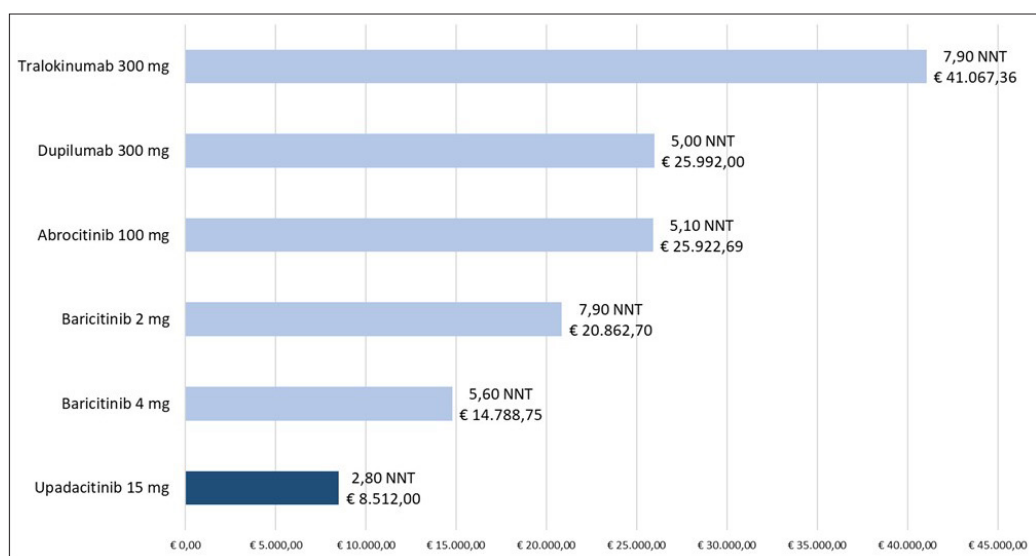


FIGURA 2 - Costo per NNT a 16 settimane: EASI-90.



per NNT con un range di differenza che varia da € 6.276,75 rispetto a BAR 4 mg a € 32.555,36 rispetto a TRA 300 mg.

trattamenti considerando come endpoint clinico l'EASI-75 a 16 settimane. Valutando tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 15 mg determini un minor costo per NNT è del 91,0% rispetto ad ABR 100 mg (Tab. IV), dell'88,2% rispetto a BAR 2 mg (Tab. 5), dell'81,3% rispetto a BAR 4 mg (Tab. 6), del 91,0% rispetto a DUP 300 mg (Tab. 7) e del 99,7% rispetto a TRA 300 mg (Tab. 8).

**Analisi di scenario**

Le Tabelle 4–8 presentano i risultati dell'analisi di scenario del costo per NNT di UPA 15 mg rispetto agli altri

**TABELLA 4 - Analisi di scenario: EASI-75 A 16 settimane UPA 15 MG versus ABR 100 MG**

EASI-75	Sconto % Abrocitinib	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	16.265	15.452	14.639	13.825	13.012	12.199	11.386	10.572	9.759	8.946	8.133	7.319	6.506	5.693	4.880	4.066	3.253
0%	6.384	-9.881	-9.068	-8.255	-7.441	-6.628	-5.815	-5.002	-4.188	-3.375	-2.562	-1.749	-935	-122	691	1.504	2.318	3.131
5%	6.065	-10.200	-9.387	-8.574	-7.761	-6.947	-6.134	-5.321	-4.508	-3.694	-2.881	-2.068	-1.255	-441	372	1.185	1.998	2.812
10%	5.746	-10.520	-9.706	-8.893	-8.080	-7.267	-6.453	-5.640	-4.827	-4.014	-3.200	-2.387	-1.574	-760	53	866	1.679	2.493
15%	5.426	-10.839	-10.026	-9.212	-8.399	-7.586	-6.773	-5.959	-5.146	-4.333	-3.519	-2.706	-1.893	-1.080	-266	547	1.360	2.173
20%	5.107	-11.158	-10.345	-9.531	-8.718	-7.905	-7.092	-6.278	-5.465	-4.652	-3.839	-3.025	-2.212	-1.399	-586	228	1.041	1.854
25%	4.788	-11.477	-10.664	-9.851	-9.037	-8.224	-7.411	-6.598	-5.784	-4.971	-4.158	-3.345	-2.531	-1.718	-905	-92	722	1.535
30%	4.469	-11.796	-10.983	-10.170	-9.357	-8.543	-7.730	-6.917	-6.104	-5.290	-4.477	-3.664	-2.851	-2.037	-1.224	-411	402	1.216
35%	4.150	-12.116	-11.302	-10.489	-9.676	-8.863	-8.049	-7.236	-6.423	-5.610	-4.796	-3.983	-3.170	-2.356	-1.543	-730	83	897
40%	3.830	-12.435	-11.622	-10.808	-9.995	-9.182	-8.369	-7.555	-6.742	-5.929	-5.115	-4.302	-3.489	-2.676	-1.862	-1.049	-236	577
45%	3.511	-12.754	-11.941	-11.127	-10.314	-9.501	-8.688	-7.874	-7.061	-6.248	-5.435	-4.621	-3.808	-2.995	-2.182	-1.368	-555	258
50%	3.192	-13.073	-12.260	-11.447	-10.633	-9.820	-9.007	-8.194	-7.380	-6.567	-5.754	-4.941	-4.127	-3.314	-2.501	-1.688	-874	-61
55%	2.873	-13.392	-12.579	-11.766	-10.953	-10.139	-9.326	-8.513	-7.700	-6.886	-6.073	-5.260	-4.447	-3.633	-2.820	-2.007	-1.194	-380
60%	2.554	-13.712	-12.898	-12.085	-11.272	-10.459	-9.645	-8.832	-8.019	-7.206	-6.392	-5.579	-4.766	-3.952	-3.139	-2.326	-1.513	-699
65%	2.234	-14.031	-13.218	-12.404	-11.591	-10.778	-9.965	-9.151	-8.338	-7.525	-6.711	-5.898	-5.085	-4.272	-3.458	-2.645	-1.832	-1.019
70%	1.915	-14.350	-13.537	-12.723	-11.910	-11.097	-10.284	-9.470	-8.657	-7.844	-7.031	-6.217	-5.404	-4.591	-3.778	-2.964	-2.151	-1.338
75%	1.596	-14.669	-13.856	-13.043	-12.229	-11.416	-10.603	-9.790	-8.976	-8.163	-7.350	-6.537	-5.723	-4.910	-4.097	-3.284	-2.470	-1.657
80%	1.277	-14.988	-14.175	-13.362	-12.549	-11.735	-10.922	-10.109	-9.296	-8.482	-7.669	-6.856	-6.043	-5.229	-4.416	-3.603	-2.790	-1.976

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT ABR 100 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT ABR 100 mg

**TABELLA 5 - Analisi di scenario: EASI-75 A 16 settimane UPA 15 MG versus BAR 2 MG**

EASI-75	Sconto % Baricitinib 2 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	14.525	13.798	13.072	12.346	11.620	10.893	10.167	9.441	8.715	7.989	7.262	6.536	5.810	5.084	4.357	3.631	2.905
0%	6.384	-8.141	-7.414	-6.688	-5.962	-5.236	-4.509	-3.783	-3.057	-2.331	-1.605	-878	-152	574	1.300	2.027	2.753	3.479
5%	6.065	-8.460	-7.734	-7.007	-6.281	-5.555	-4.829	-4.102	-3.376	-2.650	-1.924	-1.198	-471	255	981	1.707	2.434	3.160
10%	5.746	-8.779	-8.053	-7.327	-6.600	-5.874	-5.148	-4.422	-3.695	-2.969	-2.243	-1.517	-790	-64	662	1.388	2.114	2.841
15%	5.426	-9.098	-8.372	-7.646	-6.920	-6.193	-5.467	-4.741	-4.015	-3.288	-2.562	-1.836	-1.110	-383	343	1.069	1.795	2.521
20%	5.107	-9.417	-8.691	-7.965	-7.239	-6.513	-5.786	-5.060	-4.334	-3.608	-2.881	-2.155	-1.429	-703	24	750	1.476	2.202
25%	4.788	-9.737	-9.010	-8.284	-7.558	-6.832	-6.105	-5.379	-4.653	-3.927	-3.201	-2.474	-1.748	-1.022	-296	431	1.157	1.883
30%	4.469	-10.056	-9.330	-8.603	-7.877	-7.151	-6.425	-5.698	-4.972	-4.246	-3.520	-2.794	-2.067	-1.341	-615	111	838	1.564
35%	4.150	-10.375	-9.649	-8.923	-8.196	-7.470	-6.744	-6.018	-5.291	-4.565	-3.839	-3.113	-2.386	-1.660	-934	-208	518	1.245
40%	3.830	-10.694	-9.968	-9.242	-8.516	-7.789	-7.063	-6.337	-5.611	-4.884	-4.158	-3.432	-2.706	-1.979	-1.253	-527	199	925
45%	3.511	-11.013	-10.287	-9.561	-8.835	-8.109	-7.382	-6.656	-5.930	-5.204	-4.477	-3.751	-3.025	-2.299	-1.572	-846	-120	606
50%	3.192	-11.333	-10.606	-9.880	-9.154	-8.428	-7.701	-6.975	-6.249	-5.523	-4.797	-4.070	-3.344	-2.618	-1.892	-1.165	-439	287
55%	2.873	-11.652	-10.926	-10.199	-9.473	-8.747	-8.021	-7.294	-6.568	-5.842	-5.116	-4.390	-3.663	-2.937	-2.211	-1.485	-758	-32
60%	2.554	-11.971	-11.245	-10.519	-9.792	-9.066	-8.340	-7.614	-6.887	-6.161	-5.435	-4.709	-3.982	-3.256	-2.530	-1.804	-1.078	-351
65%	2.234	-12.290	-11.564	-10.838	-10.112	-9.385	-8.659	-7.933	-7.207	-6.480	-5.754	-5.028	-4.302	-3.575	-2.849	-2.123	-1.397	-671
70%	1.915	-12.609	-11.883	-11.157	-10.431	-9.705	-8.978	-8.252	-7.526	-6.800	-6.073	-5.347	-4.621	-3.895	-3.168	-2.442	-1.716	-990
75%	1.596	-12.929	-12.202	-11.476	-10.750	-10.024	-9.297	-8.571	-7.845	-7.119	-6.393	-5.666	-4.940	-4.214	-3.488	-2.761	-2.035	-1.309
80%	1.277	-13.248	-12.522	-11.795	-11.069	-10.343	-9.617	-8.890	-8.164	-7.438	-6.712	-5.986	-5.259	-4.533	-3.807	-3.081	-2.354	-1.628

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT BAR 2 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT BAR 2 mg



Le Tabelle 9–13 presentano i risultati dell'analisi di scenario del costo per NNT di UPA 15 mg rispetto ai trattamenti alternativi utilizzando come endpoint clinico l'EASI-90 a 16 settimane. Considerando tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 15 mg determini

un minor costo per NNT è del 94,8% rispetto ad ABR 100 mg (Tab. 9), del 90,0% rispetto a BAR 2 mg (Tab. 10), del 79,2% rispetto a BAR 4 mg (Tab. 11), del 94,8% rispetto a DUP 300 mg (Tab. 12) e del 99,7% rispetto a TRA 300 mg (Tab. 13).

**TABELLA 6** - Analisi di scenario: EASI-75 A 16 settimane UPA 15 MG versus BAR 4 MG

EASI-75	Sconto % Baricitinib 4 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	11.620	11.039	10.458	9.877	9.296	8.715	8.134	7.553	6.972	6.391	5.810	5.229	4.648	4.067	3.486	2.905	2.324
0%	6.384	-5.236	-4.655	-4.074	-3.493	-2.912	-2.331	-1.750	-1.169	-588	-7	574	1.155	1.736	2.317	2.898	3.479	4.060
5%	6.065	-5.555	-4.974	-4.393	-3.812	-3.231	-2.650	-2.069	-1.488	-907	-326	255	836	1.417	1.998	2.579	3.160	3.741
10%	5.746	-5.874	-5.293	-4.712	-4.131	-3.550	-2.969	-2.388	-1.807	-1.226	-645	-64	517	1.098	1.679	2.260	2.841	3.422
15%	5.426	-6.193	-5.612	-5.031	-4.450	-3.869	-3.288	-2.707	-2.126	-1.545	-964	-383	198	779	1.359	1.940	2.521	3.102
20%	5.107	-6.513	-5.932	-5.351	-4.770	-4.189	-3.608	-3.027	-2.446	-1.865	-1.284	-703	-122	459	1.040	1.621	2.202	2.783
25%	4.788	-6.832	-6.251	-5.670	-5.089	-4.508	-3.927	-3.346	-2.765	-2.184	-1.603	-1.022	-441	140	721	1.302	1.883	2.464
30%	4.469	-7.151	-6.570	-5.989	-5.408	-4.827	-4.246	-3.665	-3.084	-2.503	-1.922	-1.341	-760	-179	402	983	1.564	2.145
35%	4.150	-7.470	-6.889	-6.308	-5.727	-5.146	-4.565	-3.984	-3.403	-2.822	-2.241	-1.660	-1.079	-498	83	664	1.245	1.826
40%	3.830	-7.789	-7.208	-6.627	-6.046	-5.465	-4.884	-4.303	-3.722	-3.141	-2.560	-1.979	-1.398	-817	-237	344	925	1.506
45%	3.511	-8.109	-7.528	-6.947	-6.366	-5.785	-5.204	-4.623	-4.042	-3.461	-2.880	-2.299	-1.718	-1.137	-556	25	606	1.187
50%	3.192	-8.428	-7.847	-7.266	-6.685	-6.104	-5.523	-4.942	-4.361	-3.780	-3.199	-2.618	-2.037	-1.456	-875	-294	287	868
55%	2.873	-8.747	-8.166	-7.585	-7.004	-6.423	-5.842	-5.261	-4.680	-4.099	-3.518	-2.937	-2.356	-1.775	-1.194	-613	-32	549
60%	2.554	-9.066	-8.485	-7.904	-7.323	-6.742	-6.161	-5.580	-4.999	-4.418	-3.837	-3.256	-2.675	-2.094	-1.513	-932	-351	230
65%	2.234	-9.385	-8.804	-8.223	-7.642	-7.061	-6.480	-5.899	-5.318	-4.737	-4.156	-3.575	-2.994	-2.413	-1.833	-1.252	-671	-90
70%	1.915	-9.705	-9.124	-8.543	-7.962	-7.381	-6.800	-6.219	-5.638	-5.057	-4.476	-3.895	-3.314	-2.733	-2.152	-1.571	-990	-409
75%	1.596	-10.024	-9.443	-8.862	-8.281	-7.700	-7.119	-6.538	-5.957	-5.376	-4.795	-4.214	-3.633	-3.052	-2.471	-1.890	-1.309	-728
80%	1.277	-10.343	-9.762	-9.181	-8.600	-8.019	-7.438	-6.857	-6.276	-5.695	-5.114	-4.533	-3.952	-3.371	-2.790	-2.209	-1.628	-1.047

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT BAR 4 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT BAR 4 mg

**TABELLA 7** - Analisi di scenario: EASI-75 A 16 settimane UPA 15 MG versus DUP 300 MG

EASI-75	Sconto % Dupilumab	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	16.115	15.509	14.504	13.698	12.892	12.086	11.281	10.475	9.669	8.863	8.058	7.252	6.446	5.640	4.835	4.029	3.223
0%	6.384	-9.731	-8.925	-8.120	-7.314	-6.508	-5.702	-4.897	-4.091	-3.285	-2.479	-1.674	-868	-62	744	1.549	2.355	3.161
5%	6.065	-10.050	-9.244	-8.439	-7.633	-6.827	-6.021	-5.216	-4.410	-3.604	-2.798	-1.993	-1.187	-381	425	1.230	2.036	2.842
10%	5.746	-10.369	-9.564	-8.758	-7.952	-7.146	-6.341	-5.535	-4.729	-3.923	-3.118	-2.312	-1.506	-700	105	911	1.717	2.523
15%	5.426	-10.689	-9.883	-9.077	-8.271	-7.466	-6.660	-5.854	-5.048	-4.243	-3.437	-2.631	-1.825	-1.020	-214	592	1.398	2.203
20%	5.107	-11.008	-10.202	-9.396	-8.591	-7.785	-6.979	-6.173	-5.368	-4.562	-3.756	-2.950	-2.145	-1.339	-533	273	1.078	1.884
25%	4.788	-11.327	-10.521	-9.716	-8.910	-8.104	-7.298	-6.493	-5.687	-4.881	-4.075	-3.270	-2.464	-1.658	-852	-47	759	1.565
30%	4.469	-11.646	-10.840	-10.035	-9.229	-8.423	-7.617	-6.812	-6.006	-5.200	-4.394	-3.589	-2.783	-1.977	-1.171	-366	440	1.246
35%	4.150	-11.965	-11.160	-10.354	-9.548	-8.742	-7.937	-7.131	-6.325	-5.519	-4.714	-3.908	-3.102	-2.296	-1.491	-685	121	927
40%	3.830	-12.285	-11.479	-10.673	-9.867	-9.062	-8.256	-7.450	-6.644	-5.839	-5.033	-4.227	-3.421	-2.616	-1.810	-1.004	-198	607
45%	3.511	-12.604	-11.798	-10.992	-10.187	-9.381	-8.575	-7.769	-6.964	-6.158	-5.352	-4.546	-3.741	-2.935	-2.129	-1.323	-518	288
50%	3.192	-12.923	-12.117	-11.312	-10.506	-9.700	-8.894	-8.089	-7.283	-6.477	-5.671	-4.866	-4.060	-3.254	-2.448	-1.643	-837	-31
55%	2.873	-13.242	-12.436	-11.631	-10.825	-10.019	-9.213	-8.408	-7.602	-6.796	-5.990	-5.185	-4.379	-3.573	-2.767	-1.962	-1.156	-350
60%	2.554	-13.561	-12.756	-11.950	-11.144	-10.338	-9.533	-8.727	-7.921	-7.115	-6.310	-5.504	-4.698	-3.892	-3.087	-2.281	-1.475	-669
65%	2.234	-13.881	-13.075	-12.269	-11.463	-10.658	-9.852	-9.046	-8.240	-7.435	-6.629	-5.823	-5.017	-4.212	-3.406	-2.600	-1.794	-989
70%	1.915	-14.200	-13.394	-12.588	-11.783	-10.977	-10.171	-9.365	-8.560	-7.754	-6.948	-6.142	-5.337	-4.531	-3.725	-2.919	-2.114	-1.308
75%	1.596	-14.519	-13.713	-12.908	-12.102	-11.296	-10.490	-9.685	-8.879	-8.073	-7.267	-6.462	-5.656	-4.850	-4.044	-3.239	-2.433	-1.627
80%	1.277	-14.838	-14.032	-13.227	-12.421	-11.615	-10.809	-10.004	-9.198	-8.392	-7.586	-6.781	-5.975	-5.169	-4.363	-3.558	-2.752	-1.946

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT DUP 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT DUP 300 mg

**TABELLA 8 - Analisi di scenario: EASI-75 A 16 settimane UPA 15 MG versus TRA 300 MG**

EASI-75	Sconto % Tralokinumab	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	31.710	30.125	28.539	26.954	25.368	23.783	22.197	20.612	19.026	17.441	15.855	14.270	12.684	11.099	9.513	7.928	6.342
0%	6.384	-25.326	-23.741	-22.155	-20.570	-18.984	-17.399	-15.813	-14.228	-12.642	-11.057	-9.471	-7.886	-6.300	-4.715	-3.129	-1.544	42
5%	6.065	-25.645	-24.060	-22.474	-20.889	-19.303	-17.718	-16.132	-14.547	-12.961	-11.376	-9.790	-8.205	-6.619	-5.034	-3.448	-1.863	-277
10%	5.746	-25.965	-24.379	-22.794	-21.208	-19.623	-18.037	-16.452	-14.866	-13.281	-11.695	-10.110	-8.524	-6.938	-5.353	-3.767	-2.182	-596
15%	5.426	-26.284	-24.698	-23.113	-21.527	-19.942	-18.356	-16.771	-15.185	-13.600	-12.014	-10.429	-8.843	-7.258	-5.672	-4.087	-2.501	-916
20%	5.107	-26.603	-25.018	-23.432	-21.847	-20.261	-18.675	-17.090	-15.504	-13.919	-12.333	-10.748	-9.162	-7.577	-5.991	-4.406	-2.820	-1.235
25%	4.788	-26.922	-25.337	-23.751	-22.166	-20.580	-18.995	-17.409	-15.824	-14.238	-12.653	-11.067	-9.482	-7.896	-6.311	-4.725	-3.140	-1.554
30%	4.469	-27.241	-25.656	-24.070	-22.485	-20.899	-19.314	-17.728	-16.143	-14.557	-12.972	-11.386	-9.801	-8.215	-6.630	-5.044	-3.459	-1.873
35%	4.150	-27.561	-25.975	-24.390	-22.804	-21.219	-19.633	-18.048	-16.462	-14.877	-13.291	-11.706	-10.120	-8.534	-6.949	-5.363	-3.778	-2.192
40%	3.830	-27.880	-26.294	-24.709	-23.123	-21.538	-19.952	-18.367	-16.781	-15.196	-13.610	-12.025	-10.439	-8.854	-7.268	-5.683	-4.097	-2.512
45%	3.511	-28.199	-26.614	-25.028	-23.443	-21.857	-20.271	-18.686	-17.100	-15.515	-13.929	-12.344	-10.758	-9.173	-7.587	-6.002	-4.416	-2.831
50%	3.192	-28.518	-26.933	-25.347	-23.762	-22.176	-20.591	-19.005	-17.420	-15.834	-14.249	-12.663	-11.078	-9.492	-7.907	-6.321	-4.736	-3.150
55%	2.873	-28.837	-27.252	-25.666	-24.081	-22.495	-20.910	-19.324	-17.739	-16.153	-14.568	-12.982	-11.397	-9.811	-8.226	-6.640	-5.055	-3.469
60%	2.554	-29.157	-27.571	-25.986	-24.400	-22.815	-21.229	-19.644	-18.058	-16.473	-14.887	-13.302	-11.716	-10.130	-8.545	-6.959	-5.374	-3.788
65%	2.234	-29.476	-27.890	-26.305	-24.719	-23.134	-21.548	-19.963	-18.377	-16.792	-15.206	-13.621	-12.035	-10.450	-8.864	-7.279	-5.693	-4.108
70%	1.915	-29.795	-28.210	-26.624	-25.039	-23.453	-21.867	-20.282	-18.696	-17.111	-15.525	-13.940	-12.354	-10.769	-9.183	-7.598	-6.012	-4.427
75%	1.596	-30.114	-28.529	-26.943	-25.358	-23.772	-22.187	-20.601	-19.016	-17.430	-15.845	-14.259	-12.674	-11.088	-9.503	-7.917	-6.332	-4.746
80%	1.277	-30.433	-28.848	-27.262	-25.677	-24.091	-22.506	-20.920	-19.335	-17.749	-16.164	-14.578	-12.993	-11.407	-9.822	-8.236	-6.651	-5.065

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT TRA 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT TRA 300 mg

**TABELLA 9 - Analisi di scenario: EASI-90 A 16 settimane UPA 15 MG versus ABR 100 MG**

EASI-90	Sconto % Abrocitinib	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	25.923	24.627	23.330	22.034	20.738	19.442	18.146	16.850	15.554	14.257	12.961	11.665	10.369	9.073	7.777	6.481	5.185
0%	8.512	-17.411	-16.115	-14.818	-13.522	-12.226	-10.930	-9.634	-8.338	-7.042	-5.745	-4.449	-3.153	-1.857	-561	735	2.031	3.327
5%	8.086	-17.836	-16.540	-15.244	-13.948	-12.652	-11.356	-10.059	-8.763	-7.467	-6.171	-4.875	-3.579	-2.283	-987	310	1.606	2.902
10%	7.661	-18.262	-16.966	-15.670	-14.373	-13.077	-11.781	-10.485	-9.189	-7.893	-6.597	-5.301	-4.004	-2.708	-1.412	-116	1.180	2.476
15%	7.235	-18.687	-17.391	-16.095	-14.799	-13.503	-12.207	-10.911	-9.615	-8.318	-7.022	-5.726	-4.430	-3.134	-1.838	-542	755	2.051
20%	6.810	-19.113	-17.817	-16.521	-15.225	-13.929	-12.632	-11.336	-10.040	-8.744	-7.448	-6.152	-4.856	-3.559	-2.263	-967	329	1.625
25%	6.384	-19.539	-18.243	-16.946	-15.650	-14.354	-13.058	-11.762	-10.466	-9.170	-7.873	-6.577	-5.281	-3.985	-2.689	-1.393	-97	1.199
30%	5.958	-19.964	-18.668	-17.372	-16.076	-14.780	-13.484	-12.187	-10.891	-9.595	-8.299	-7.003	-5.707	-4.411	-3.115	-1.818	-522	774
35%	5.533	-20.390	-19.094	-17.798	-16.501	-15.205	-13.909	-12.613	-11.317	-10.021	-8.725	-7.429	-6.132	-4.836	-3.540	-2.244	-948	348
40%	5.107	-20.815	-19.519	-18.223	-16.927	-15.631	-14.335	-13.039	-11.743	-10.446	-9.150	-7.854	-6.558	-5.262	-3.966	-2.670	-1.373	-77
45%	4.682	-21.241	-19.945	-18.649	-17.353	-16.057	-14.760	-13.464	-12.168	-10.872	-9.576	-8.280	-6.984	-5.687	-4.391	-3.095	-1.799	-503
50%	4.256	-21.667	-20.371	-19.074	-17.778	-16.482	-15.186	-13.890	-12.594	-11.298	-10.001	-8.705	-7.409	-6.113	-4.817	-3.521	-2.225	-929
55%	3.830	-22.092	-20.796	-19.500	-18.204	-16.908	-15.612	-14.315	-13.019	-11.723	-10.427	-9.131	-7.835	-6.539	-5.243	-3.946	-2.650	-1.354
60%	3.405	-22.518	-21.222	-19.926	-18.629	-17.333	-16.037	-14.741	-13.445	-12.149	-10.853	-9.557	-8.260	-6.964	-5.668	-4.372	-3.076	-1.780
65%	2.979	-22.943	-21.647	-20.351	-19.055	-17.759	-16.463	-15.167	-13.871	-12.574	-11.278	-9.982	-8.686	-7.390	-6.094	-4.798	-3.501	-2.205
70%	2.554	-23.369	-22.073	-20.777	-19.481	-18.185	-16.888	-15.592	-14.296	-13.000	-11.704	-10.408	-9.112	-7.815	-6.519	-5.223	-3.927	-2.631
75%	2.128	-23.795	-22.499	-21.202	-19.906	-18.610	-17.314	-16.018	-14.722	-13.426	-12.129	-10.833	-9.537	-8.241	-6.945	-5.649	-4.353	-3.057
80%	1.702	-24.220	-22.924	-21.628	-20.332	-19.036	-17.740	-16.443	-15.147	-13.851	-12.555	-11.259	-9.963	-8.667	-7.371	-6.074	-4.778	-3.482

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT ABR 100 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT ABR 100 mg



**TABELLA 10 - Analisi di scenario: EASI-90 A 16 settimane UPA 15 MG versus BAR 2 MG**

EASI-90	Sconto % Baricitinib 2 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	20.863	19.820	18.776	17.733	16.690	15.647	14.604	13.561	12.518	11.474	10.431	9.388	8.345	7.302	6.259	5.216	4.173
0%	8.512	-12.351	-11.308	-10.264	-9.221	-8.178	-7.135	-6.092	-5.049	-4.006	-2.962	-1.919	-876	167	1.210	2.253	3.296	4.339
5%	8.086	-12.776	-11.733	-10.690	-9.647	-8.604	-7.561	-6.517	-5.474	-4.431	-3.388	-2.345	-1.302	-259	784	1.828	2.871	3.914
10%	7.661	-13.202	-12.159	-11.116	-10.072	-9.029	-7.986	-6.943	-5.900	-4.857	-3.814	-2.771	-1.727	-684	359	1.402	2.445	3.488
15%	7.235	-13.627	-12.584	-11.541	-10.498	-9.455	-8.412	-7.369	-6.326	-5.282	-4.239	-3.196	-2.153	-1.110	-67	976	2.020	3.063
20%	6.810	-14.053	-13.010	-11.967	-10.924	-9.881	-8.837	-7.794	-6.751	-5.708	-4.665	-3.622	-2.579	-1.535	-492	551	1.594	2.637
25%	6.384	-14.479	-13.436	-12.392	-11.349	-10.306	-9.263	-8.220	-7.177	-6.134	-5.090	-4.047	-3.004	-1.961	-918	125	1.168	2.211
30%	5.958	-14.904	-13.861	-12.818	-11.775	-10.732	-9.689	-8.645	-7.602	-6.559	-5.516	-4.473	-3.430	-2.387	-1.344	-300	743	1.786
35%	5.533	-15.330	-14.287	-13.244	-12.200	-11.157	-10.114	-9.071	-8.028	-6.985	-5.942	-4.899	-3.855	-2.812	-1.769	-726	317	1.360
40%	5.107	-15.755	-14.712	-13.669	-12.626	-11.583	-10.540	-9.497	-8.454	-7.410	-6.367	-5.324	-4.281	-3.238	-2.195	-1.152	-108	935
45%	4.682	-16.181	-15.138	-14.095	-13.052	-12.009	-10.965	-9.922	-8.879	-7.836	-6.793	-5.750	-4.707	-3.663	-2.620	-1.577	-534	509
50%	4.256	-16.607	-15.564	-14.520	-13.477	-12.434	-11.391	-10.348	-9.305	-8.262	-7.218	-6.175	-5.132	-4.089	-3.046	-2.003	-960	83
55%	3.830	-17.032	-15.989	-14.946	-13.903	-12.860	-11.817	-10.773	-9.730	-8.687	-7.644	-6.601	-5.558	-4.515	-3.472	-2.428	-1.385	-342
60%	3.405	-17.458	-16.415	-15.372	-14.328	-13.285	-12.242	-11.199	-10.156	-9.113	-8.070	-7.027	-5.983	-4.940	-3.897	-2.854	-1.811	-768
65%	2.979	-17.883	-16.840	-15.797	-14.754	-13.711	-12.668	-11.625	-10.582	-9.538	-8.495	-7.452	-6.409	-5.366	-4.323	-3.280	-2.236	-1.193
70%	2.554	-18.309	-17.266	-16.223	-15.180	-14.137	-13.093	-12.050	-11.007	-9.964	-8.921	-7.878	-6.835	-5.791	-4.748	-3.705	-2.662	-1.619
75%	2.128	-18.735	-17.692	-16.648	-15.605	-14.562	-13.519	-12.476	-11.433	-10.390	-9.346	-8.303	-7.260	-6.217	-5.174	-4.131	-3.088	-2.045
80%	1.702	-19.160	-18.117	-17.074	-16.031	-14.988	-13.945	-12.901	-11.858	-10.815	-9.772	-8.729	-7.686	-6.643	-5.600	-4.556	-3.513	-2.470

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT BAR 2 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT BAR 2 mg

**TABELLA 11 - Analisi di scenario: EASI-90 A 16 settimane UPA 15 MG versus BAR 4 MG**

EASI-90	Sconto % Baricitinib 4 mg	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	14.789	14.049	13.310	12.570	11.831	11.092	10.352	9.613	8.873	8.134	7.394	6.655	5.915	5.176	4.437	3.697	2.958
0%	8.512	-6.277	-5.537	-4.798	-4.058	-3.319	-2.580	-1.840	-1.101	-361	378	1.118	1.857	2.597	3.336	4.075	4.815	5.554
5%	8.086	-6.702	-5.963	-5.223	-4.484	-3.745	-3.005	-2.266	-1.526	-787	-47	692	1.431	2.171	2.910	3.650	4.389	5.129
10%	7.661	-7.128	-6.389	-5.649	-4.910	-4.170	-3.431	-2.691	-1.952	-1.212	-473	266	1.006	1.745	2.485	3.224	3.964	4.703
15%	7.235	-7.554	-6.814	-6.075	-5.335	-4.596	-3.856	-3.117	-2.377	-1.638	-899	-159	580	1.320	2.059	2.799	3.538	4.277
20%	6.810	-7.979	-7.240	-6.500	-5.761	-5.021	-4.282	-3.543	-2.803	-2.064	-1.324	-585	155	894	1.634	2.373	3.112	3.852
25%	6.384	-8.405	-7.665	-6.926	-6.186	-5.447	-4.708	-3.968	-3.229	-2.489	-1.750	-1.010	-271	469	1.208	1.947	2.687	3.426
30%	5.958	-8.830	-8.091	-7.351	-6.612	-5.873	-5.133	-4.394	-3.654	-2.915	-2.175	-1.436	-697	43	782	1.522	2.261	3.001
35%	5.533	-9.256	-8.517	-7.777	-7.038	-6.298	-5.559	-4.819	-4.080	-3.340	-2.601	-1.862	-1.122	-383	357	1.096	1.836	2.575
40%	5.107	-9.682	-8.942	-8.203	-7.463	-6.724	-5.984	-5.245	-4.505	-3.766	-3.027	-2.287	-1.548	-808	-69	671	1.410	2.149
45%	4.682	-10.107	-9.368	-8.628	-7.889	-7.149	-6.410	-5.671	-4.931	-4.192	-3.452	-2.713	-1.973	-1.234	-494	245	984	1.724
50%	4.256	-10.533	-9.793	-9.054	-8.314	-7.575	-6.836	-6.096	-5.357	-4.617	-3.878	-3.138	-2.399	-1.659	-920	-181	559	1.298
55%	3.830	-10.958	-10.219	-9.479	-8.740	-8.001	-7.261	-6.522	-5.782	-5.043	-4.303	-3.564	-2.825	-2.085	-1.346	-606	133	873
60%	3.405	-11.384	-10.645	-9.905	-9.166	-8.426	-7.687	-6.947	-6.208	-5.468	-4.729	-3.990	-3.250	-2.511	-1.771	-1.032	-292	447
65%	2.979	-11.810	-11.070	-10.331	-9.591	-8.852	-8.112	-7.373	-6.633	-5.894	-5.155	-4.415	-3.676	-2.936	-2.197	-1.457	-718	21
70%	2.554	-12.235	-11.496	-10.756	-10.017	-9.277	-8.538	-7.799	-7.059	-6.320	-5.580	-4.841	-4.101	-3.362	-2.622	-1.883	-1.144	-404
75%	2.128	-12.661	-11.921	-11.182	-10.442	-9.703	-8.964	-8.224	-7.485	-6.745	-6.006	-5.266	-4.527	-3.787	-3.048	-2.309	-1.569	-830
80%	1.702	-13.086	-12.347	-11.607	-10.868	-10.129	-9.389	-8.650	-7.910	-7.171	-6.431	-5.692	-4.953	-4.213	-3.474	-2.734	-1.995	-1.255

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT BAR 4 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT BAR 4 mg

TABELLA 12 - Analisi di scenario: EASI-90 A 16 settimane UPA 15 MG versus DUP 300 MG

EASI-90	Sconto % Dupilumab	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	25.992	24.692	23.393	22.093	20.794	19.494	18.194	16.895	15.595	14.296	12.996	11.696	10.397	9.097	7.798	6.498	5.198
0%	8.512	-17.480	-16.180	-14.881	-13.581	-12.282	-10.982	-9.682	-8.383	-7.083	-5.784	-4.484	-3.184	-1.885	-585	714	2.014	3.314
5%	8.086	-17.906	-16.606	-15.306	-14.007	-12.707	-11.408	-10.108	-8.808	-7.509	-6.209	-4.910	-3.610	-2.310	-1.011	289	1.588	2.888
10%	7.661	-18.331	-17.032	-15.732	-14.432	-13.133	-11.833	-10.534	-9.234	-7.934	-6.635	-5.335	-4.036	-2.736	-1.436	-137	1.163	2.462
15%	7.235	-18.757	-17.457	-16.158	-14.858	-13.558	-12.259	-10.959	-9.660	-8.360	-7.060	-5.761	-4.461	-3.162	-1.862	-562	737	2.037
20%	6.810	-19.182	-17.883	-16.583	-15.284	-13.984	-12.684	-11.385	-10.085	-8.786	-7.486	-6.186	-4.887	-3.587	-2.288	-988	312	1.611
25%	6.384	-19.608	-18.308	-17.009	-15.709	-14.410	-13.110	-11.810	-10.511	-9.211	-7.912	-6.612	-5.312	-4.013	-2.713	-1.414	-114	1.186
30%	5.958	-20.034	-18.734	-17.434	-16.135	-14.835	-13.536	-12.236	-10.936	-9.637	-8.337	-7.038	-5.738	-4.438	-3.139	-1.839	-540	760
35%	5.533	-20.459	-19.160	-17.860	-16.560	-15.261	-13.961	-12.662	-11.362	-10.062	-8.763	-7.463	-6.164	-4.864	-3.564	-2.265	-965	334
40%	5.107	-20.885	-19.585	-18.286	-16.986	-15.686	-14.387	-13.087	-11.788	-10.488	-9.188	-7.889	-6.589	-5.290	-3.990	-2.690	-1.391	-91
45%	4.682	-21.310	-20.011	-18.711	-17.412	-16.112	-14.812	-13.513	-12.213	-10.914	-9.614	-8.314	-7.015	-5.715	-4.416	-3.116	-1.816	-517
50%	4.256	-21.736	-20.436	-19.137	-17.837	-16.538	-15.238	-13.938	-12.639	-11.339	-10.040	-8.740	-7.440	-6.141	-4.841	-3.542	-2.242	-942
55%	3.830	-22.162	-20.862	-19.562	-18.263	-16.963	-15.664	-14.364	-13.064	-11.765	-10.465	-9.166	-7.866	-6.566	-5.267	-3.967	-2.668	-1.368
60%	3.405	-22.587	-21.288	-19.988	-18.688	-17.389	-16.089	-14.790	-13.490	-12.190	-10.891	-9.591	-8.292	-6.992	-5.692	-4.393	-3.093	-1.794
65%	2.979	-23.013	-21.713	-20.414	-19.114	-17.814	-16.515	-15.215	-13.916	-12.616	-11.316	-10.017	-8.717	-7.418	-6.118	-4.818	-3.519	-2.219
70%	2.554	-23.438	-22.139	-20.839	-19.540	-18.240	-16.940	-15.641	-14.341	-13.042	-11.742	-10.442	-9.143	-7.843	-6.544	-5.244	-3.944	-2.645
75%	2.128	-23.864	-22.564	-21.265	-19.965	-18.666	-17.366	-16.066	-14.767	-13.467	-12.168	-10.868	-9.568	-8.269	-6.969	-5.670	-4.370	-3.070
80%	1.702	-24.290	-22.990	-21.690	-20.391	-19.091	-17.792	-16.492	-15.192	-13.893	-12.593	-11.294	-9.994	-8.694	-7.395	-6.095	-4.796	-3.496

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT DUP 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT DUP 300 mg

TABELLA 13 - Analisi di scenario: EASI-90 A 16 settimane UPA 15 MG versus TRA 300 MG

EASI-90	Sconto % Tralokinumab	0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%
Sconto % Upadacitinib	Costo per NNT (€)	41.067	39.014	36.961	34.907	32.854	30.801	28.747	26.694	24.640	22.587	20.534	18.480	16.427	14.374	12.320	10.267	8.213
0%	8.512	-32.555	-30.502	-28.449	-26.395	-24.342	-22.289	-20.235	-18.182	-16.128	-14.075	-12.022	-9.968	-7.915	-5.862	-3.808	-1.755	299
5%	8.086	-32.981	-30.928	-28.874	-26.821	-24.767	-22.714	-20.661	-18.607	-16.554	-14.501	-12.447	-10.394	-8.341	-6.287	-4.234	-2.180	-127
10%	7.661	-33.407	-31.353	-29.300	-27.246	-25.193	-23.140	-21.086	-19.033	-16.980	-14.926	-12.873	-10.820	-8.766	-6.713	-4.659	-2.606	-553
15%	7.235	-33.832	-31.779	-29.725	-27.672	-25.619	-23.565	-21.512	-19.459	-17.405	-15.352	-13.298	-11.245	-9.192	-7.138	-5.085	-3.032	-978
20%	6.810	-34.258	-32.204	-30.151	-28.098	-26.044	-23.991	-21.938	-19.884	-17.831	-15.777	-13.724	-11.671	-9.617	-7.564	-5.511	-3.457	-1.404
25%	6.384	-34.683	-32.630	-30.577	-28.523	-26.470	-24.417	-22.363	-20.310	-18.256	-16.203	-14.150	-12.096	-10.043	-7.990	-5.936	-3.883	-1.829
30%	5.958	-35.109	-33.056	-31.002	-28.949	-26.895	-24.842	-22.789	-20.735	-18.682	-16.629	-14.575	-12.522	-10.469	-8.415	-6.362	-4.308	-2.255
35%	5.533	-35.535	-33.481	-31.428	-29.374	-27.321	-25.268	-23.214	-21.161	-19.108	-17.054	-15.001	-12.948	-10.894	-8.841	-6.787	-4.734	-2.681
40%	5.107	-35.960	-33.907	-31.853	-29.800	-27.747	-25.693	-23.640	-21.587	-19.533	-17.480	-15.426	-13.373	-11.320	-9.266	-7.213	-5.160	-3.106
45%	4.682	-36.386	-34.332	-32.279	-30.226	-28.172	-26.119	-24.066	-22.012	-19.959	-17.905	-15.852	-13.799	-11.745	-9.692	-7.639	-5.585	-3.532
50%	4.256	-36.811	-34.758	-32.705	-30.651	-28.598	-26.545	-24.491	-22.438	-20.384	-18.331	-16.278	-14.224	-12.171	-10.118	-8.064	-6.011	-3.957
55%	3.830	-37.237	-35.184	-33.130	-31.077	-29.023	-26.970	-24.917	-22.863	-20.810	-18.757	-16.703	-14.650	-12.597	-10.543	-8.490	-6.436	-4.383
60%	3.405	-37.663	-35.609	-33.556	-31.502	-29.449	-27.396	-25.342	-23.289	-21.236	-19.182	-17.129	-15.076	-13.022	-10.969	-8.915	-6.862	-4.809
65%	2.979	-38.088	-36.035	-33.981	-31.928	-29.875	-27.821	-25.768	-23.715	-21.661	-19.608	-17.554	-15.501	-13.448	-11.394	-9.341	-7.288	-5.234
70%	2.554	-38.514	-36.460	-34.407	-32.354	-30.300	-28.247	-26.194	-24.140	-22.087	-20.033	-17.980	-15.927	-13.873	-11.820	-9.767	-7.713	-5.660
75%	2.128	-38.939	-36.886	-34.833	-32.779	-30.726	-28.673	-26.619	-24.566	-22.512	-20.459	-18.406	-16.352	-14.299	-12.246	-10.192	-8.139	-6.085
80%	1.702	-39.365	-37.312	-35.258	-33.205	-31.151	-29.098	-27.045	-24.991	-22.938	-20.885	-18.831	-16.778	-14.725	-12.671	-10.618	-8.564	-6.511

Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per NNT TRA 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT TRA 300 mg

## Discussione

La presente analisi ha considerato il costo per NNT quale indicatore per pesare i benefici clinici e i costi associati all'utilizzo di upadacitinib rispetto ad abrocitinib, baricitinib, dupilumab e tralokinumab nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di dermatite atopica da moderata a severa candidabili alla terapia sistemica.

Il costo per NNT è stato calcolato con riferimento alle percentuali di risposta determinate dagli endpoint EASI-75 ed EASI-90 stimati dalla NMA condotta da Silverberg et al. (36), nella quale si evidenzia la maggiore efficacia (EASI-75 ed EASI-90) di UPA rispetto ad ABR, BAR, DUP e TRA. Dal momento che, nella conduzione delle analisi economiche, a causa dell'assenza di confronti diretti, si devono spesso utilizzare dati clinici forniti da analisi aggregate o da confronti indiretti, la NMA costituisce un valido approccio statistico alternativo a un confronto diretto per determinare l'efficacia relativa di differenti trattamenti rispetto al placebo o allo standard of care. È necessario però sottolineare come la qualità di una NMA dipenda dai disegni, dai bias di selezione e dai criteri di elezione adottati negli studi clinici esaminati. Le NMA non sostituiscono confronti multipli di studi randomizzati *head-to-head*, ma, in assenza di essi, ne rappresentano una valida alternativa (36).

La ponderazione della dimensione clinica (NNT) rispetto a quella economica (costo di trattamento), vale a dire il calcolo del costo per NNT, ha permesso di determinare un ranking di efficienza delle sei alternative considerate (ABR 100 mg, BAR 2 mg, BAR 4 mg, DUP 300 mg, UPA 15 mg e TRA 300 mg) con riferimento alla popolazione adulta con AD da moderata a severa candidabile alla terapia sistemica. Indipendentemente dall'endpoint considerato (EASI-75 ed EASI-90), a 16 settimane di trattamento UPA 15 mg ha sempre determinato il minor costo per NNT rispetto a tutte le alternative.

La NMA ha valutato l'efficacia delle opzioni farmacologiche per un periodo di trattamento relativamente breve (16 settimane), ma in linea con i *timepoint* degli endpoint primari di efficacia prevalentemente utilizzati negli studi clinici sull'AD. A oggi non sono disponibili NMA con valutazioni di efficacia nel lungo periodo e al momento della conduzione della NMA di Silverberg et al. (36) non erano disponibili risultati di studi clinici a lungo termine che, tuttavia, potrebbero rappresentare una sfida metodologica per la conduzione di una NMA a causa delle differenze nei disegni degli studi clinici.

Una specifica limitazione della NMA condotta da Silverberg et al. (36) è da ricercarsi nella variabilità del *timepoint* primario riportato tra gli studi considerati: 12 settimane per ABR e 16 settimane per gli altri trattamenti. A sostegno di una confrontabilità dei risultati di ABR rispetto agli altri trattamenti, gli Autori affermano che, dal momento che le valutazioni di efficacia effettuate in momenti precedenti (a 4 e a 8 settimane, *timepoint* secondari) al *timepoint* primario non hanno evidenziato differenze rispetto a quelle osservate a 16 settimane, sia plausibile assumere che l'efficacia di ABR a 12 settimane rimanga costante anche a 16 settimane (36).

La dimensione clinica dei risultati della NMA di Silverberg et al. (36) è stata infine valutata osservando quanto recentemente pubblicato in letteratura. Nella revisione sistematica della letteratura (SLR) e NMA condotta da Druker et al. (40) e

pubblicata nel 2022, abrocitinib 200 mg e upadacitinib 30 mg hanno evidenziato endpoint (EASI, *Patient Oriented Eczema Measure* [POEM], *Dermatology Life Quality Index* [DLQI] e *Peak Pruritus Numeric Rating Scales* [PP-NRS]) leggermente migliori rispetto a dupilumab e a upadacitinib 15 mg, mentre ad abrocitinib 100 mg, baricitinib 2 mg e 4 mg e tralokinumab 300 mg sono stati associati punteggi leggermente peggiori rispetto a dupilumab e a upadacitinib 15 mg. Una seconda NMA, pubblicata nel 2022, è stata condotta da Wan et al. (41) per determinare l'efficacia comparativa di tre JAK inibitrici orali nel trattamento dell'AD da moderata a severa: abrocitinib 100 mg e 200 mg, baricitinib 1 mg, 2 mg e 4 mg (solo questi ultimi due sono approvati e rimborsati) e upadacitinib 30 mg e 15 mg. In termini di risposta IGA (*Investigator Global Assessment*) ed EASI, upadacitinib 30 mg è risultato il trattamento migliore rispetto a tutti gli altri regimi, seguito da upadacitinib 15 mg e da abrocitinib 200 mg (41). Una terza SLR e NMA condotta da Pereyra-Rodriguez et al. (42) e pubblicata nel 2021 ha valutato l'efficacia degli agenti biologici e di alcune *Small Molecule Drug* (SMD) nel trattamento dell'AD. L'analisi ha valutato due endpoint primari EASI-75 ed EASI-90 dal basale alla settimana 12/16, a seconda dei cut-off degli studi clinici (42). Upadacitinib e abrocitinib sono risultati i farmaci con la maggiore efficacia, sia in monoterapia che in associazione con TCS (42). I risultati di tutte e tre le NMA sembrano in linea con quelli trovati dalla NMA di Silverberg et al. (36), identificando in upadacitinib un'opzione terapeutica efficace nel trattamento della AD da moderata a severa.

Dal momento che l'analisi del caso base potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione dei farmaci praticato alle strutture sanitarie, è stata condotta un'analisi di scenario finalizzata a stimare l'impatto sul costo per NNT di alcune ipotesi di sconto (dallo 0% all'80%) applicate ai prezzi dei farmaci considerati nel caso base.

Valutando l'endpoint EASI-75 a 16 settimane e considerando tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 15 mg determini un minor costo per NNT rispetto agli altri trattamenti è compresa tra l'81,3% (versus BAR 4 mg) e il 99,7% (versus TRA 300 mg). Considerando invece l'endpoint EASI-90 a 16 settimane e valutando tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 15 mg determini un minor costo per NNT rispetto agli altri trattamenti è compresa tra il 79,2% (versus BAR 4 mg) e il 99,7% (versus TRA 300 mg).

È necessario evidenziare che dalla presente analisi sono stati esclusi i costi correlati alla gestione di eventuali eventi avversi associati al trattamento somministrato poiché la NMA di Silverberg et al. (36) non ha fornito dati sulla sicurezza. L'assenza di tale voce di costo potrebbe costituire un limite dell'analisi condotta, anche se, a parziale giustificazione, si riporta che, sulla base della letteratura disponibile, non si evidenziano differenze significative in termini di sicurezza tra le JAK considerate (43) e che l'eventuale inclusione di tali costi non modificherebbe significativamente i risultati del caso base.

Infine, si sottolinea come, sebbene i farmaci analizzati siano caratterizzati da differenti modalità di assunzione, orale per le JAK inibitrici e per via sottocutanea per gli anticorpi monoclonali, in via conservativa, non è stato considerato alcun costo

a carico del SSN, assumendo che in entrambi i casi il farmaco venga autosomministrato dal paziente o somministrato dal caregiver (familiare). Così facendo, l'esclusione dei costi di somministrazione ha, anche se limitatamente, penalizzato i risultati di ABR, BAR e UPA rispetto a quelli di DUP e TRA.

## Conclusioni

I risultati della presente valutazione economica mostrano come nella prospettiva del SSN, UPA 15 mg rappresenti un'alternativa costo-efficace rispetto ad ABR 100 mg, a BAR 2 mg, a BAR 4 mg, a DUP 300 mg e a TRA 300 mg nel trattamento di pazienti adulti con AD da moderata a severa candidabili alla terapia sistemica.

Si ritiene infine che questa analisi possa costituire una valida base di partenza per la conduzione di future indagini osservative finalizzate a paragonare questi risultati con quelli della pratica clinica.

## Acknowledgements

The Authors wish to thank Marzia Bonfanti, for providing editorial support on behalf of PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider, and Dario Scaduto of AbbVie, for critical reading of the manuscript.

## Disclosures

**Conflict of interest:** A. Chiricozzi has served as advisory board member and consultant and has received fees and speaker's honoraria or has participated in clinical trials for AbbVie, Almirall, Bristol Myers Squibb, Leo Pharma, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and Sanofi Genzyme. A. Costanzo has served as advisory board member and consultant and has received fees and speaker's honoraria or has participated in clinical trials for AbbVie, Almirall, Bristol Myers Squibb, Leo Pharma, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer and Sanofi Genzyme. A. Levi and F. Parretta are AbbVie employees and may own AbbVie stocks/options. R. Ravasio is a consultant of PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider and he has no conflicts of interest in this research.

**Financial support:** AbbVie funded the project and participated in the design of the manuscript and in the review of the data. No honoraria were given for the publication.

## Bibliografia

- Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360. [CrossRef PubMed](#)
- Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):3-8. [CrossRef PubMed](#)
- Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):448-456.e30. [CrossRef PubMed](#)
- Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. [CrossRef PubMed](#)
- Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(4):681-687.e11. [CrossRef PubMed](#)
- Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1526-1532.e7. [CrossRef PubMed](#)
- Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-1293. [CrossRef PubMed](#)
- Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDEmaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(2):133-145. [PubMed](#)
- Hajar T, Gontijo JRV, Hanifin JM. New and developing therapies for atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(1):104-107. [CrossRef PubMed](#)
- Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1-23. [CrossRef PubMed](#)
- Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415. [CrossRef PubMed](#)
- Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(1):10-22.e2. [CrossRef PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 13 gennaio 2023 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Cibinqo», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 36/2023). (23A00343) (GU Serie Generale n.22 del 27-01-2023). [Online](#) (Accessed November 2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 3 luglio 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Olumiant». (Determina n. 456/2023). (23A03875) (GU Serie Generale n.157 del 07-07-2023). [Online](#) (Accessed November 2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 24 novembre 2020 Rinegoziazione e riclassificazione del medicinale per uso umano «Dupixent», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. DG/1205/2020). (20A06600) (GU Serie Generale n.305 del 09-12-2020). [Online](#) (Accessed November 2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 8 febbraio 2022 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Dupixent». (Determina n. 115/2022). (22A01099) (GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022). [Online](#) (Accessed November 2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 26 luglio 2022 Riclassificazione del medicinale per uso umano «Adtralza», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 537/2022). (22A04366) (GU Serie Generale n.181 del 04-08-2022). [Online](#) (Accessed November 2023).
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina 13 gennaio 2023 Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Rinvoq». (Determina n. 19/2023). (23A00338) (GU Serie Generale n.22 del 27-01-2023). [Online](#). (Accessed November 2023).
- Riassunto delle caratteristiche di prodotto Cibinqo. [Online](#). (Accessed November 2023).
- Simpson EL, Sinclair R, Forman S, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind,

- randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-266. [CrossRef PubMed](#)
21. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-873. [CrossRef PubMed](#)
  22. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-1112. [CrossRef PubMed](#)
  23. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Olumiant. [Online](#) (Accessed November 2023).
  24. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-255. [CrossRef PubMed](#)
  25. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):62-70. [CrossRef PubMed](#)
  26. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333-1343. [CrossRef PubMed](#)
  27. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Dupixent. [Online](#) (Accessed November 2023).
  28. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348. [CrossRef PubMed](#)
  29. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303. [CrossRef PubMed](#)
  30. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Adtralza [Online](#) (Accessed November 2023).
  31. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-449. [CrossRef PubMed](#)
  32. Silverberg JI, Adam DN, Zirwas M, et al. Tralokinumab Plus Topical Corticosteroids as Needed Provides Progressive and Sustained Efficacy in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Over a 32-Week Period: An ECZTRA 3 Post Hoc Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(4):547-559. [CrossRef PubMed](#)
  33. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Rinvoq [Online](#) (Accessed November 2023).
  34. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-2168. [CrossRef PubMed](#)
  35. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169-2181. [CrossRef PubMed](#)
  36. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(5):1181-1196. [CrossRef PubMed](#)
  37. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):163-171. [CrossRef PubMed](#)
  38. Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006). (GU Serie Generale n.156 del 07-07-2006 - Suppl. Ordinario n. 161). [Online](#) (Accessed November 2023).
  39. Gazzetta Ufficiale (G.U.) Serie Generale n° 154 del 30 giugno 2021. [Online](#) (Accessed November 2023).
  40. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):523-532. [CrossRef PubMed](#)
  41. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022;35(9):e15636. [CrossRef PMID:35703351](#)
  42. Pereyra-Rodriguez J-J, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(9):927. [CrossRef PubMed](#)
  43. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(12):1923-1933. [CrossRef PubMed](#)



# Regolamento HTA: come si sta muovendo l'Italia?

Francesca Patarnello

Vice-President Market Access & Government Affairs, AstraZeneca Italia, Milano - Italy

## HTA regulation: how is Italy moving?

Within the European evolutionary framework concerning citizens' health, the focus shifts to the new HTA regulation, set to alter processes and influence decision-making at the individual country level regarding reimbursement and pricing. The ambitious goal of achieving faster and more uniform access will significantly reshape the evaluative model stabilized over the years, characterized by the creation of different rules and processes among member states and diverse output timelines across the countries.

The imminent adoption of a more collaborative process necessitates member countries and companies to address several steps to ensure a smooth transition without penalizing the unique aspects of individual countries or impeding real access. Italy, actively participating in European preparatory activities with AIFA, faces challenges in adapting its formal process due to AIFA's ongoing reform since November 2022, which is not yet materialized. National-level companies heavily depend on leadership and involvement rules from their HTA agencies, with the risk that agencies with more established engagement models with external stakeholders may present themselves on January 12, 2025, the start date of the new process for oncological and ATMP drugs, better prepared and may excel in designing scoping meetings and in formulating PICO.

Therefore, the activation of a country culture of HTA and a robust and extended "readiness" phase involving all stakeholders are desirable, along with the establishment of collaboration networks with universities and scientific societies to make valuable knowledge and qualified resources more readily available, crucial element for the delicate transition from the old to the new evaluative system.

**Keywords:** Early Access, Health Technology Assessment, Pricing and Reimbursement, Unmet need

## Premessa

La riforma della legislazione Farmaceutica e l'HTA regulation condividono come elemento centrale il proposito di costruire un framework che porti i pazienti in tutta l'UE ad accedere tempestivamente e in modo equo ai medicinali. L'impegno dell'Unione Europea sulla politica sanitaria trae origine dalle disposizioni in materia di salute e sicurezza e si è poi sviluppato come conseguenza della libera circolazione delle persone e dei beni nel mercato interno. Oggi pensiamo che il COVID-19 sia stato l'episodio più rilevante per dare maggiore priorità alla sanità pubblica nell'UE, ma negli anni '90 è stata la crisi dell'encefalopatia spongiforme bovina ("il morbo della mucca pazza") a dare priorità alla salute e alla protezione dei consumatori nell'agenda politica dell'UE, con una consapevolezza che ha portato poi alla nascita di due importanti istituzioni europee, l'Agenzia europea per i

medicinali (EMA) (1993) e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) (2004), fino ad arrivare al lancio del programma EU4health, nel 2021-2027 (1), una visione di un'Unione europea più sana; in questo programma sono delineati tre importanti pilastri: a) la risposta all'emergenza COVID-19 e il rafforzamento della resilienza dell'UE alle minacce sanitarie transfrontaliere; b) il piano europeo di lotta contro il cancro; c) la strategia farmaceutica per l'Europa.

Ribadire il concetto che all'interno dell'UE si debba lavorare per una maggiore equità e uniformità di accesso ai medicinali è un obiettivo tanto importante quanto ambizioso se pensiamo al fatto che l'UE è tutt'altro che omogenea in termini di ricchezza e di potere d'acquisto dei cittadini, di demografia, di policy e di caratteristiche dei sistemi sanitari e che il PIL pro-capite varia nei 28 paesi UE in modo significativo.

Così, il 31 gennaio 2018, la Commissione Europea fa un Comunicato Stampa "Valutazione delle tecnologie sanitarie nell'UE: la Commissione propone di rafforzare la cooperazione tra gli Stati membri" nel quale sostiene che la proposta è volta a promuovere la cooperazione tra gli Stati membri dell'UE in merito alla valutazione delle tecnologie sanitarie, a una maggiore trasparenza e a poteri più ampi ai pazienti, garantendo loro l'accesso a informazioni sul valore clinico aggiunto di nuove tecnologie che potrebbero potenzialmente recare loro beneficio, un vantaggio, secondo la CE, anche per

---

**Received:** January 25, 2024  
**Accepted:** February 5, 2024  
**Published online:** March 5, 2024

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Dott.ssa Francesca Patarnello  
email: [francesca.patarnello@astrazeneca.com](mailto:francesca.patarnello@astrazeneca.com)



le autorità nazionali, che potranno formulare politiche per i propri sistemi sanitari sulla base di evidenze più solide, e per i “fabbricanti”, che non dovranno più adeguarsi a procedure nazionali differenti.

Nello stesso comunicato, il Vicepresidente Jyrki Katainen dichiarava che: “Rafforzare la cooperazione in materia di valutazione delle tecnologie sanitarie a livello dell’UE stimola l’innovazione e migliora la competitività delle imprese di tale comparto. Il settore dell’assistenza sanitaria costituisce una parte fondamentale della nostra economia, rappresentando circa il 10% del PIL dell’Unione. Il quadro normativo che proponiamo apporterà benefici ai pazienti in tutta l’Europa, incoraggiando nel contempo l’innovazione, favorendo la diffusione di innovazioni di elevata qualità nel settore medtech e migliorando la sostenibilità dei sistemi sanitari dell’UE”.

La proposta di regolamento relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, che riguarda i nuovi medicinali e alcuni nuovi dispositivi medici, intende stimolare la cooperazione tra Stati membri con la creazione e l’utilizzo di strumenti, metodologie e procedure comuni e definisce anche quattro settori principali di collaborazione: 1) valutazioni cliniche congiunte incentrate sulle tecnologie sanitarie più innovative, dall’impatto potenzialmente più significativo sui pazienti; 2) consultazioni scientifiche congiunte grazie alle quali gli sviluppatori possono chiedere la consulenza delle autorità di valutazione delle tecnologie sanitarie; 3) individuazione delle tecnologie sanitarie emergenti al fine di riconoscere precocemente le tecnologie promettenti; 4) proseguimento della cooperazione volontaria in altri settori. Come è noto, lascia la responsabilità della valutazione degli aspetti non clinici (per esempio, economici, sociali ed etici) e le decisioni in materia di fissazione dei prezzi e di rimborso ai singoli paesi dell’UE.

Arrivare a una “valutazione congiunta”, la famosa Joint Clinical Assessment (JCA) è quindi un vantaggio per il cittadino e per il “fabbricante”, e può alleggerire l’impatto valutativo dei singoli stati membri e delle loro agenzie di HTA. Di fatto, questo “vantaggio” porterebbe, per i paesi con una maggiore struttura nell’HTA a una maggiore complessità “politica”.

Una valutazione unica significa, banalmente, poter gestire le decisioni sulla rimborsabilità o meno SOLO sulla parte di unmet need o economico-organizzativa. Questo significa che, data una certa JCA, la scelta del paese non potrà essere, se non in casi eccezionali e documentati, una diversa valutazione comparativa, ma un’appraisal generale dell’agenzia di HTA del paese membro che, tenuto conto di quella valutazione congiunta, ne valuta l’idoneità per il rimborso.

Dobbiamo quindi pensare a una valutazione che sia: adeguata in termini di metodologia (HTA), disponibile nello stesso momento e inclusiva di tutti gli elementi distintivi rilevabili nei singoli paesi (p. es., Standard of care).

È con questa prospettiva che, a mio avviso, va studiata l’implementazione della riforma HTA in Italia, a ormai circa 13 mesi dalla sua effettività almeno per una parte, non secondaria, di farmaci (oncologici e ATMP), per comprendere che cosa potrebbe cambiare e come prepararci.

Il cambiamento si presenta come una vera rivoluzione culturale:

- il passaggio formale a un sistema in cui la valutazione scientifica si concentra sul concetto di relative effectiveness e su un PICO generato in modo collaborativo con gli altri stati membri;
- lo sviluppo e la conseguente adozione di Linee Guida, template e procedure uniche;
- la produzione di due risultati importanti e impegnativi per lo svolgimento delle attività degli stati membri per il P&R come il Joint Scientific Consultation e il Joint Clinical Assessment.

L’inclusione, reale, della prospettiva di pazienti e di esperti nello scoping e nel PICO, cosa che potrebbe mettere molto in difficoltà alcune agenzie di HTA e magari anche alcuni Health Technology Developers (HTD).

Cosa cambia per l’HTA body di uno stato membro?

Chiaramente la presenza di un processo “centralizzato” che produce una documentazione strutturata sulla relative effectiveness, la cosiddetta JCA, potrebbe prevenire uno dei punti più critici delle valutazioni scientifiche dei paesi vale a dire il fatto che ciascuno abbia creato e consolidato nel tempo processi valutativi diversi, dal punto di vista sia delle priorità/fast track che della comparazione che dell’inclusione di dimensioni non esclusivamente cliniche nelle valutazioni, con i quali ha trovato un proprio equilibrio tra “discrezionalità” delle valutazioni tecnico-scientifiche e condizioni di rimborso. Questo significa non poter lavorare sulla componente clinica comparativa per raggiungere degli obiettivi di prezzo.

Inoltre lo stato membro deve essere in grado di muoversi nel processo “joint” in modo adeguato e lo dovrà fare probabilmente con risorse di maggiore seniority in grado di influenzare l’HTA board. Queste a loro volta dovranno essere affiancate da gruppi di lavoro che producano valutazioni e analisi. Questo significa una programmazione parallela e tarata sui processi europei che potrebbe essere abbastanza dispendiosa.

E come gestire l’evoluzione normativa e dei regolamenti delle diverse agenzie HTA? Questi saranno ancora validi o dovranno essere nel frattempo emendati?

Infine, lo stato membro potrà condividere “volontariamente” altre informazioni con gli altri stati membri. Chi prevarrà? Come verranno gestite eventuali discrepanze? In altre parole, che politiche intraprendere e trasferire ai cittadini circa le possibili differenze nel processo di valutazione tra paesi? Questo significa essere più esposti alle critiche in relazione alle aspettative generate dalla legislazione farmaceutica e dall’HTA regulation stessa di maggiore equità e tempestività!

Certamente l’Horizon scanning farà la differenza. Probabilmente andrebbe esteso dall’analisi attuale delle molecole approvate o in approvazione a una valutazione -36, -24, -12 mesi, meglio se con raggruppamenti per tematiche critiche (per esempio combinazioni). L’HS deve infatti alimentare la fase di consultazione precoce che è fondamentale per avviare un dialogo tra tutti gli attori, compresa l’industria, al fine di poter ricevere advice su come poter migliorare gli studi, prima di arrivare alla JCA (quando sarebbe troppo tardi).

### Il coinvolgimento di pazienti, di esperti esterni e di stakeholder nell’Horizon Scanning e nella gestione del COI

Sia a livello europeo che nei singoli stati membri, anche in accordo con quelli che sono i principi e gli obiettivi chiave di questa riforma (ricordiamo: maggiore rilevanza dei pazienti, maggiore accesso all’innovazione), il tema del coinvolgimento di esperti e stakeholder è un elemento chiave.

Identificare, in ogni paese, questo processo, in modo tale da potere, già al momento dell’Horizon Scanning, acquisire informazioni importanti per esempio sulle priorità dei pazienti o sugli elementi critici dei percorsi di cura da parte degli operatori sanitari, risulta un elemento chiave ai fini della preparazione e del contributo nello scoping, nel PICO e nella JCA. Lo schema proposto da EUnetHTA (Fig. 1) (2) rimanda alle regolamentazioni e alle prassi nazionali per quanto riguarda gli input degli esperti.

Time point per il coinvolgimento	Scopo	Stakeholder o esperti	Livello	Metodi	Informazioni fornite agli esperti/stakeholder esterni
<b>Joint Clinical Assessment (JCA)</b>					
Sottomissione online durante il processo di definizione degli obiettivi	Contributo dei pazienti volto ad ottenere informazioni sulla convivenza con la malattia; aspettative per nuovi trattamenti, ecc.  Contributo dei pazienti e degli operatori sanitari utilizzato per sostenere lo sviluppo dei PICO(s) consolidate  Queste informazioni sono ottenute molto prima dell'inizio della definizione della JCA*, in modo che gli enti HTA che non dispongono di una procedura nazionale in atto possano comunque beneficiare del coinvolgimento dei pazienti e degli operatori sanitari	Stakeholder (pazienti e operatori sanitari)	Europeo	Sottomissione online utilizzando il modello di input rilevante per gli stakeholder	Indicazione in fase di revisione
Input durante lo sviluppo dei PICO a livello nazionale**	Dipendente dalle procedure nazionali	Dipendente dalle procedure nazionali	Nazionale	Dipendente dalle procedure nazionali	Rispetto dei requisiti nazionali
Input durante il processo di definizione degli obiettivi	Il contributo di pazienti ed esperti clinici viene utilizzato per supportare lo sviluppo dei PICO consolidati. Il contributo può essere condiviso con gli organismi nazionali di HTA	Esperti esterni (pazienti e clinici)	Europeo	Include una dichiarazione scritta o un'intervista*** utilizzando modelli di input di esperti esterni pertinenti e partecipazione a riunioni	Indicazione in fase di revisione. Questo si verifica all'inizio della fase di definizione dell'ambito, quindi non è disponibile alcuna bozza PICO
Draft report JCA	Risponde a domande specifiche da parte del valutatore/co-valutatore	Esperti esterni (pazienti e clinici)	Europeo	Domande rilevanti individuali, interviste se necessarie	Dipende dalla modalità di coinvolgimento, ma potrebbe trattarsi di informazioni specifiche necessarie per comprendere il contesto di una domanda

**FIGURA 1** - Overview del coinvolgimento di esperti esterni nei risultati riportati da EUnetHTA 21. Tradotta da European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guidance Document. D7.2 (2).

\*Nota: i modelli di input degli esperti esterni verranno utilizzati da 1 a 3 mesi prima dell’avvio del processo di definizione degli obiettivi della JCA. Il processo per raccogliere questi input durerà circa 1 mese.

\*\*Nota: le aree ombreggiate rappresentano il coinvolgimento nazionale che potrebbe essere svolto a livello nazionale, secondo le procedure nazionali. Se l’HTAb (Health Technology Assessment body) nazionale richiedesse il contributo di esperti e stakeholder nazionali, questo input dovrebbe essere riflesso nella posizione individuale dell’HTAb (Health Technology Assessment body) in un JSC e nel PICO nazionale per la JCA. A differenza del coinvolgimento degli esperti europei, le opinioni degli esperti o degli stakeholder nazionali non sono direttamente incluse nel rapporto/appendice della JCA o nella raccomandazione scritta finale/appendice del JSC.

\*\*\*Nota: un’intervista avrà luogo tra esperto esterno e valutatore/co-valutatore/segreteria. Dopo l’intervista, verrà condiviso un riassunto con l’esperto esterno per la validazione dei contenuti.



Certamente l'Horizon Scanning con il contributo degli esperti esterni farà la differenza e sicuramente la partecipazione di interlocutori effettivamente esperti e/o rappresentativi, compatibilmente con le regole del COI, sarà un elemento chiave per le singole agenzie HTA.

Nel caso italiano, la realizzazione dell'attività di HS potrebbe coincidere con la messa a punto di una consultazione pubblica con esperti e portatori di interesse e rappresentare il primo grande momento di attuazione del processo di HTA, che considera tale coinvolgimento come elemento chiave della valutazione.

In termini di tempistiche probabilmente andrebbe esteso dall'analisi attuale delle molecole approvate o in approvazione a una valutazione -36, -24, -12 mesi, meglio se con raggruppamenti.

### Esiste un tema di capacity determinato o aggravato dall'HTA?

Prima di portare i suoi importanti frutti in termini di omogeneità e di riduzione delle duplicazioni, l'adattamento alle nuove regole peserà in termini di capacity sulle agenzie HTA. I paesi, come l'Italia, che non hanno strutturato un'alleanza con un network di Università e centri di ricerca nell'HTA si troveranno in seria difficoltà nella competizione con paesi europei con strutture più capienti e con maggiori risorse. Questo network va costruito in modo formale con accordi trasparenti e con metodologie chiare e potrebbe veramente fare la differenza nella capacity e anche nella qualità delle valutazioni, consentendo in modo più agile anche un dialogo, ben normato, con tutti gli stakeholder del processo.

È sempre nella declaratoria iniziale di EU4Health che troviamo il riferimento al mondo universitario quando si dichiarano le "parti interessate", che, scrive l'Europa, comprendono i rappresentanti della società civile e delle associazioni di pazienti, il mondo universitario e le organizzazioni degli operatori sanitari, i quali forniscono contributi sulle priorità e sugli orientamenti strategici e sulle esigenze da affrontare attraverso il programma di lavoro annuale.

La rete degli esperti di area clinica e farmaceutica e di metodologia (economia, statistica, modellistica) non può che essere trovata e costruita attraverso il rapporto con le università, i centri di conoscenza, gli scambiatori di esperienze con il mondo internazionale e i formatori dei prossimi esperti. Riflettere sulle migliori modalità per costruire questa relazione è un elemento chiave per il nostro futuro e per superare uno dei nodi più importanti, vale a dire quello dell'incremento rapido della capacity in AIFA con personale motivato a intraprendere una carriera pubblica in un ambito così delicato e dove la competizione tra pubblico e privato e tra Italia e estero è, per i giovani più brillanti e competenti, molto elevata.

### Anche per la marketing company, la filiale di una multinazionale, ci saranno dei cambiamenti

Anche in questo caso, specialmente per i paesi come l'Italia, nei quali non c'è, tranne che in casi eccezionali, un dialogo precoce con AIFA per la messa a punto del dossier di P&R della nuova molecola/indicazione, sarà necessaria una maggiore preparazione da parte delle unità di V&A/

HTA/HE delle affiliate e degli headquarter. Mi posso aspettare che in qualche modo si "raddoppi" l'intervento di questi team:

- nella preparazione e nella messa a disposizione degli HQ di tutto ciò che concorre a rendere la JCA la migliore e la più completa possibile a partire dalle analisi delle alternative terapeutiche e dalla posizione delle associazioni di pazienti;
- nella messa a punto delle strategie post-JCA per consentire quindi il completamento con la parte HTA di costi, impatti organizzativi, valorizzazione e prezzo.

Con la partenza prevista per il 1° gennaio 2025 dovremmo avere già tutti alla mano la lista possibile dei farmaci che saranno oggetto del nuovo percorso. Questi dossier conviveranno con tutti gli altri.

Difficile immaginare dove si possa "intoppiare" la macchina, dato che siamo a un anno dalla riforma dell'AIFA e che ancora non abbiamo né la struttura di funzionamento della nuova AIFA né le qualifiche dei responsabili dei ruoli dirigenziali e consultivi e dato che non si è aperta una consultazione pubblica sulla trasformazione del decreto del 2 agosto 2019 che a oggi rappresenta il framework normativo di valutazione e che certamente poco si adatta sia come spirito che come passaggi metodologici alla riforma europea.

### Una proposta

Una proposta è quella di costruire il più velocemente possibile un working group misto, con rappresentanti di AIFA, delle regioni, del Ministero, dell'Università, dei pazienti, delle società scientifiche e delle aziende.

In pratica, un'esperienza di "HTA readiness" che ci aiuti a costruire le migliori squadre per gli stakeholder coinvolti, che costruisca un percorso valutativo "mock" che possa "allenare" i diversi gruppi e che simuli le interazioni prima di gennaio 2025, identificando dall'inizio gli elementi critici.

### Acknowledgements

We wish to thank Dr. Arturo Mangani for his editorial review of this article.

### Disclosures

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

**Funding and financial support:** FP is an employer of AstraZeneca Spa. The views expressed in this article are the author's own views and do not necessarily reflect the company's view.

### Bibliografia

1. Commissione Europea. Programma EU4Health 2021-2027 – una visione per un'Unione europea più sana. 2024. [Online](#) (accessed January 2024)
2. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Guidance Document. D7.2 – Guidance on patient & Healthcare professional involvement. Version 1.0, 04.04.2023. p21 [Online](#) (accessed January 2024)



# Costo per *Number Needed to Treat* (NNT) di upadacitinib nel trattamento dei pazienti *bio-exposed* con rettocolite ulcerosa attiva da moderata a grave

Flavio Caprioli<sup>1</sup>, Massimo Claudio Fantini<sup>2</sup>, Francesca Marando<sup>3</sup>, Dario Scaduto<sup>3</sup>, Roberto Ravasio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milano - Italy  
Gastroenterology and Endoscopy Unit, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano - Italy

<sup>2</sup>Department of Medical Science and Public Health, University of Cagliari, Cagliari - Italy  
Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) di Cagliari, Cagliari - Italy

<sup>3</sup>AbbVie, Roma - Italy

<sup>4</sup>HEOR and RWE Lead, PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider, Milano - Italy

## Cost per Number Needed to Treat (NNT) for upadacitinib in the treatment of bio-exposed patients with moderately-severely active ulcerative rectocolitis

**Background:** Only limited information is available on cost efficacy of the advanced therapies for the treatment of ulcerative rectocolitis. We evaluated the efficacy and the treatment costs of these advanced therapies in the treatment of bio-exposed (primary failure to a biological agent) patients with moderately to severely active ulcerative rectocolitis.

**Methods:** Data from a previous network meta-analysis (NMA) in the treatment of bio-exposed patients with moderately to severely active ulcerative rectocolitis was used. The analysis involved three therapies approved in Italy for the treatment of moderately to severely active ulcerative rectocolitis: upadacitinib (UPA), ustekinumab (UST) and vedolizumab (VDZ). According to the NMA results, the analysis was conducted considering two different timepoints: induction and maintenance. The pharmacoeconomic comparison between advanced therapies was carried out to estimate the respective cost for the NNT (Number Needed to Treat) compared to placebo using the clinical response (CRes) for the induction and clinical remission (CRem) and endoscopic improvement (EI) for the maintenance. Only the ex-factory price of each advanced therapy was considered. The cost per NNT was adopted as a cost-effectiveness indicator.

**Results:** Independently of the timepoint considered (induction or maintenance) and the clinical (CRem and CRes) or endoscopic endpoint (EI) evaluated, UPA had always the lower cost per NNT than UST and VDZ. For example, considering the induction and the CRes, the cost per NNT for upadacitinib (45 mg) was € 7,862.07 compared to € 30,459.38 for ustekinumab (6 mg/kg) and to € 67,868.00 for vedolizumab.

**Conclusion:** Upadacitinib is a cost-effective therapeutic option compared to ustekinumab and vedolizumab in the treatment of bio-exposed patients with moderately to severely active ulcerative rectocolitis.

**Keywords:** Bio-exposed, Cost per NNT, Italian NHS, Ulcerative rectocolitis, Upadacitinib

## Introduzione

La rettocolite ulcerosa (*Ulcerative Rectocolitis*, RCU) è una malattia infiammatoria cronica intestinale che colpisce la mucosa dell'intestino crasso interessando primitivamente il retto, fino ad arrivare a coinvolgere parzialmente o

totalmente il colon (1). Le manifestazioni cliniche della RCU includono diarrea ematica, urgenza defecatoria, tenesmo, dolore addominale, malessere, perdita di peso e febbre (2). La RCU si presenta con maggiore frequenza tra la terza e la quinta decade di vita, con un'incidenza globale che varia da 9 a 20 casi ogni 100.000 individui all'anno (con tassi più elevati in Nord America e in Europa settentrionale) (3). Spesso è associata a una compromissione della qualità di vita correlata alla salute e a un notevole onere economico per il Sistema Sanitario Nazionale e per il paziente (4,5). La rapida risoluzione dei sintomi e il mantenimento nel lungo periodo della risposta clinica o della remissione sono target terapeutici fondamentali per tutti i pazienti affetti da RCU (6,7). Inoltre, la guarigione dell'infiammazione mucosale rappresenta un

**Received:** September 8, 2023

**Accepted:** February 14, 2024

**Published online:** March 7, 2024

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Roberto Ravasio

email: [roberto.ravasio@pharmalex.com](mailto:roberto.ravasio@pharmalex.com)



importante goal della terapia ed è associata a migliori traguardi a lungo termine come riduzione dei tassi di ospedalizzazione e di intervento chirurgico (8,9).

Sebbene, attualmente, non ci sia una cura definitiva per la RCU, sono comunque disponibili diversi farmaci che consentono un controllo prolungato dei sintomi e una normalizzazione della qualità di vita dei pazienti. In quest'ottica diviene, quindi, fondamentale identificare una strategia terapeutica in grado di raggiungere una veloce risposta clinica nella fase iniziale (induzione) e una prolungata remissione libera da corticosteroidi nella successiva fase di mantenimento.

Negli anni, il panorama terapeutico per la gestione della RCU con attività da moderata a grave è progredito significativamente. I farmaci biologici, a partire da quelli neutralizzanti il TNF (anti-*Tumor Necrosis Factor*), quali infliximab (IFX), adalimumab (ADA) e golimumab (GOL), seguiti da quelli con differenti meccanismi d'azione quali vedolizumab (VDZ) e ustekinumab (UST), hanno rappresentato delle pietre miliari nel trattamento della RCU. Vedolizumab è un anticorpo monoclonale anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$  con azione selettiva sul traffico linfocitario intestinale (10), mentre ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1k interamente umano che si lega specificamente alla subunità proteica p40 condivisa dalle citochine IL-12 e IL-23, neutralizzandole (11). Entrambe le molecole sono indicate per il trattamento di pazienti adulti con RCU con attività da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie (10,11).

Nonostante i molteplici progressi, permangono numerosi bisogni terapeutici relativi al trattamento della RCU con attività da moderata a grave, tra cui la mancata risposta primaria e la perdita di risposta secondaria. Infatti, circa il 30-40% dei pazienti trattati con farmaci biologici non risponde alla terapia e una quota variabile, a seconda del farmaco utilizzato, perderà nel tempo la risposta inizialmente ottenuta. La perdita di risposta, soprattutto nel caso di farmaci anti-TNF, si ritiene sia dovuta alla produzione di anticorpi anti-farmaco con la progressiva neutralizzazione del farmaco somministrato e la manifestazione di eventi avversi. Inoltre, la somministrazione endovenosa dei farmaci impiega risorse ospedaliere, mentre l'autosomministrazione sottocutanea può porre dei problemi di aderenza alla terapia (12).

Con l'obiettivo di superare queste limitazioni, è cresciuto l'interesse per gli *Small Molecule Drugs* (SMD), farmaci che possono essere somministrati per via orale e che non inducono immunogenicità (13). Tra questi, upadacitinib (UPA) ha recentemente ottenuto la rimborsabilità in Italia nel trattamento di pazienti adulti affetti da RCU con attività da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o con farmaci biologici. UPA è un inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (Janus Kinases, JAK) (14). Le JAK sono enzimi intracellulari che trasmettono segnali di citochine o di fattori di crescita coinvolti in una vasta gamma di processi cellulari, tra cui le risposte infiammatorie, l'emopoiesi e la sorveglianza immunitaria (14). L'efficacia e la sicurezza di UPA è stata valutata attraverso la conduzione di

un ampio programma clinico. Gli studi U-ACCOMPLISH (15) e U-ACHIEVE (16) sono stati entrambi disegnati per valutare l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib 45 mg (somministrato una volta al giorno), rispetto al placebo, nel trattamento di induzione in pazienti con RCU attiva da moderata a grave con risposta inadeguata, perdita di risposta o intolleranza agli aminosalicilati, agli immunosoppressori, ai corticosteroidi o alle terapie biologiche. Oltre all'induzione, lo studio U-ACHIEVE (16) ha valutato anche il raggiungimento della remissione clinica (secondo il punteggio Mayo adattato) di UPA 15 mg e 30 mg (somministrati una volta al giorno) rispetto al placebo nel trattamento di mantenimento in pazienti con una risposta clinica (secondo il punteggio Mayo adattato) dopo il trattamento di induzione (studio U-ACHIEVE o studio U-ACCOMPLISH). Attualmente è inoltre in corso lo studio di estensione a lungo termine U-ACTIVATE (M14-533) (17) che fornirà risultati di efficacia e sicurezza durante un periodo di follow-up inferiore o uguale a 288 settimane. In entrambi gli studi di induzione (15,16), UPA 45 mg ha determinato un miglioramento significativo nell'*endpoint* primario (remissione clinica all'ottava settimana) rispetto al placebo: i) U-ACHIEVE 26% upadacitinib vs 5% placebo (IC 95%, differenza di trattamento aggiustata 21,6% [15,8%-27,4%],  $p < 0,0001$ ); ii) U-ACCOMPLISH 33% upadacitinib vs 4% placebo (IC 95%, differenza di trattamento aggiustata 29,0% [23,2%-34,7%],  $p < 0,0001$ ). Nella fase di mantenimento dello studio U-ACHIEVE il 52% e il 42% dei pazienti trattati rispettivamente con UPA 30 mg e UPA 15 mg hanno raggiunto la remissione clinica alla settimana 52 rispetto al 12% dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,0001$ ) (16).

## Obiettivo

All'interno del sistema salute, dove uno dei principali obiettivi è rappresentato dall'efficientamento della spesa farmaceutica, la presenza per la stessa indicazione di farmaci con differenti meccanismi d'azione, con efficacia variabile e con differenti costi di trattamento, determina, sia per il clinico che per il decisore, la necessità di disporre di confronti che soppesino per ogni alternativa vantaggi clinici e costi associati. Per colmare almeno in parte questa lacuna, è stata condotta un'analisi economica per stimare il costo sostenuto per il raggiungimento di uno specifico obiettivo terapeutico. A tale fine l'analisi è stata effettuata utilizzando il costo per *Number Needed to Treat* (NNT) di upadacitinib rispetto a vedolizumab e a ustekinumab per diversi obiettivi terapeutici in pazienti con diagnosi di RCU con attività da moderata a grave dopo fallimento di una precedente terapia biologica.

## Metodi

### Premessa

L'analisi del costo per NNT è stata condotta considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite lo sviluppo di un modello ad hoc in ambiente Microsoft Excel®. Il costo totale del trattamento farmacologico è stato calcolato in riferimento a due differenti orizzonti temporali (*timepoint*): il



periodo di induzione e il periodo di mantenimento. L'efficacia dei trattamenti farmacologici è stata valutata considerando la risposta clinica (*Clinical Response*, CResp) per il periodo di induzione e la remissione clinica (*Clinical Remission*, CRem) e il miglioramento endoscopico (*Endoscopic Improvement*, EI) per il periodo di mantenimento. Dal momento che nel trattamento della RCU l'efficacia nel breve termine è principalmente volta a indagare la capacità di un farmaco di ridurre la sintomatologia della malattia, si è ritenuto più opportuno valutare, quale *endpoint*, la sola risposta clinica in riferimento al periodo di induzione, mentre la remissione clinica e il miglioramento endoscopico, essendo *endpoint* finalizzati a indagare nel medio-lungo periodo l'assenza di sintomi e dell'attività infiammatoria della RCU, sono stati valutati in riferimento al solo periodo di mantenimento.

### Popolazione

In accordo con l'obiettivo dell'analisi economica è stata considerata una popolazione costituita da soggetti adulti con RCU attiva da moderata a grave dopo fallimento di una precedente terapia biologica (pazienti *bio-exposed*).

### Trattamenti considerati

Considerando che, sulla base di recenti stime di mercato (18), circa il 70% della popolazione con RCU con attività da moderata a grave *bio-exposed* viene trattata in Italia con UST o VDZ, questi ultimi, nella presente analisi, sono stati considerati quali trattamenti alternativi a UPA nel calcolo del costo per NNT.

### Dati clinici

Gli *endpoint* clinici (CRem, CResp) ed endoscopici (EI) considerati nella presente valutazione economica riflettono i risultati di una recente *network meta-analysis* (NMA), condotta da Panaccione et al. (19) con lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza durante i periodi di induzione e di mantenimento dei trattamenti farmacologici utilizzati nella gestione della RCU con attività da moderata a grave. La NMA, le cui principali caratteristiche sono riportate nella Tabella 1, ha valutato gli *endpoint* in riferimento a due popolazioni, una *bio-naive* e una *bio-exposed*. Gli esiti clinici sono stati valutati considerando il *Full Mayo Score* (FMS) (20). Il FMS è costituito da 4 parametri (frequenza delle evacuazioni, SFS, sanguinamento rettale, RBS, valutazione globale del medico, PGA, e valutazione endoscopica, EMS per Endoscopic Mayo Score), ciascuno dei quali ha un sotto-punteggio che varia da 0 a 3. Il punteggio complessivo del FMS va da 0 a 12 con i punteggi più alti che indicano una maggiore gravità della malattia (20). La CResp è stata definita a fronte di una diminuzione dal basale del FMS  $\geq 3$  punti e  $\geq 30\%$ , accompagnata da una diminuzione del RBS  $\geq 1$  punto o da un RBS assoluto  $\leq 1$ , la CRem è stata definita alla luce di un FMS  $\leq 2$  con nessun sotto-punteggio  $> 1$ , mentre l'EI è stato definito a fronte di un EMS  $\leq 1$ .

Ciò premesso, focalizzando l'attenzione sugli *endpoint* (CRem, CResp ed EI), sui trattamenti (UPA, VDZ e UST) e sulla popolazione (pazienti *bio-exposed*) di interesse per la

**TABELLA 1** - Principali caratteristiche della nma

Elementi	Descrizione
Disegno degli studi e numero	La NMA ha considerato solo studi randomizzati di fase II/III, in doppio-cieco. Nello specifico sono stati considerati in totale 23 articoli, di cui 18 hanno fornito i dati per il periodo di induzione e 14 per il periodo di mantenimento.
Popolazione	Soggetti adulti (età $\geq 16$ anni) con CU da moderata a grave. I 23 articoli hanno raccolto informazioni per un totale di 7.964 pazienti con un'età media compresa nel range 34,3-44,4 anni, una prevalenza dei maschi compresa nel range 49-73% e una storia di malattia compresa nel range 3,7-10,2 anni.
<i>Endpoint</i>	Risposta clinica, remissione clinica, miglioramento endoscopico.
Popolazione <i>bio-naive</i>	La NMA per il periodo di induzione comprende 12 trattamenti, 5.080 pazienti e 66 possibili confronti a coppie. La NMA per il periodo di mantenimento comprende 17 trattamenti (14 per il miglioramento endoscopico), 2.648 pazienti (2.579 per la risposta clinica e 2.230 per il miglioramento endoscopico) e 136 possibili confronti a coppie (91 per il miglioramento endoscopico).
Popolazione <i>bio-exposed</i>	La NMA per il periodo di induzione comprende 9 trattamenti, 2.839 pazienti (2.823 per risposta clinica e miglioramento endoscopico) e 36 possibili confronti a coppie. La NMA per il periodo di mantenimento comprende 13 trattamenti (12 per il miglioramento endoscopico), 1.405 pazienti (1.348 per la risposta clinica e 1.283 per il miglioramento endoscopico) e 78 possibili confronti a coppie (66 per il miglioramento endoscopico).

presente analisi, la Tabella 2 restituisce i risultati della NMA per il periodo di induzione e di mantenimento. Per ciascun trattamento, distinto per *endpoint*, nella Tabella 2 sono riportati l'Odds Ratio (OR) rispetto al placebo, il tasso assoluto per esito clinico e l'indice dell'analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo (*surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA). Quest'ultimo corrisponde a una presentazione numerica di un *ranking* generale riferito a tutti i trattamenti considerati nella NMA, in cui a ciascun trattamento viene associato un valore compreso tra lo 0% e il 100% (21). Quanto più alto è il valore SUCRA e quanto più si avvicina al 100%, tanto maggiore è la probabilità che un trattamento si trovi nella prima posizione o in una delle prime posizioni del *ranking* (21). Viceversa, quanto più vicino a 0 è il valore SUCRA, tanto più probabile è che un trattamento si trovi nell'ultima posizione o in una delle ultime posizioni del *ranking* (21).

Considerando la fase di induzione, rispetto a UST 6 mg/kg e a VDZ 300 mg, UPA 45 mg somministrato una volta al giorno (QD) determina per tutti e tre gli *endpoint* la maggiore efficacia espressa in termini di tasso assoluto per esito clinico, di OR rispetto al placebo e di punteggio SUCRA (Tab. 2).

**TABELLA 2** - NMA *endpoint* (risposta clinica, remissione clinica, miglioramento endoscopico) nella popolazione *bio-exposed*

Fase di trattamento	Trattamento	Risposta clinica			Remissione clinica			Miglioramento endoscopico		
		OR (vs PBO)	Tasso assoluto	SUCRA	OR (vs PBO)	Tasso assoluto	SUCRA	OR (vs PBO)	Tasso assoluto	SUCRA
<b>Induzione (6-10 settimane post-baseline)</b>	Upadacitinib 45 mg QD	13,6	79% (60%-90%)	99%	9,8	18% (6%-45%)	97%	15,1	61% (33%-85%)	99%
	Ustekinumab 6 mg/kg	3,6	49% (26%-72%)	62%	5,9	12% (3%-35%)	77%	3,7	28% (11%-56%)	72%
	Vedolizumab 300 mg	1,6	30% (14%-53%)	24%	3,2	7% (2%-20%)	45%	1,2	11% (4%-26%)	25%
	PBO	1,0	21% (12%-34%)	4%	1,0	2% (1%-6%)	2%	1,0	9% (5%-18%)	12%
<b>Mantenimento (42-54 settimane dopo risposta induzione)</b>	Upadacitinib 30 mg QD	12,1	78% (54%-91%)	93%	19,4	66% (35%-90%)	93%	14,6	70% (42%-90%)	93%
	Upadacitinib 15 mg QD	7,4	68% (42%-86%)	76%	15,4	61% (30%-87%)	87%	9,5	61% (32%-85%)	81%
	Vedolizumab 300 mg Q8W	4,3	55% (30%-79%)	55%	8,2	45% (21%-75%)	74%	7,1	53% (26%-80%)	73%
	Ustekinumab 90 mg Q8W	3,0	46% (24%-69%)	37%	3,2	24% (10%-48%)	39%	2,8	31% (14%-57%)	41%
	PBO	1,0	22% (15%-31%)	1%	1,0	9% (6%-14%)	2%	1,0	14% (9%-22%)	5%

PBO = placebo; SUCRA = surface under the cumulative ranking curve; OR = odds ratio; QD = una volta al giorno; Q8W = ogni 8 settimane.

Anche nella fase di mantenimento, rispetto a UST 90 mg ogni 8 settimane (Q8W) e a VDZ 300 mg ogni 8 settimane (Q8W), i due dosaggi di UPA, 15 mg QD e 30 mg QD, mostrano per tutti e tre gli *endpoint* la maggiore efficacia espressa in termini di tasso assoluto per esito clinico, di OR rispetto al placebo e di punteggio SUCRA (Tab. 2).

### Orizzonte temporale

Come citato, il costo totale del trattamento farmacologico è stato calcolato in riferimento a due differenti *timepoint*: il periodo di induzione e il periodo di mantenimento. Sulla base dei rispettivi riassunti delle caratteristiche di prodotto (RCP) (10,11,14), si è assunto che ciascun trattamento completi la propria fase di induzione lungo un arco temporale di 8 settimane. Differentemente, per la fase di mantenimento è stato considerato un orizzonte temporale di 52 settimane, assumendo che i dati di efficacia stimati dalla NMA (range 42-54 settimane dalla risposta dopo la fase di induzione) siano comparabili all'anno (19).

### Schema di somministrazione

Alla luce di quanto indicato dai corrispondenti RCP (10,11,14), le Tabelle 3 e 4 riportano, rispettivamente, lo schema posologico e il numero di somministrazioni di UPA, VDZ e UST adottati nella fase di induzione e di mantenimento. Nello specifico, per la fase di induzione di UPA, è stato considerato un dosaggio di 45 mg QD, mentre, per il mantenimento, sono stati considerati entrambi gli schemi posologici rimborsati che prevedono la somministrazione di 15 mg

**TABELLA 3** - Schema e numero di somministrazioni: fase di induzione (8 settimane)

Molecola	Posologia	Numero di somministrazioni
Upadacitinib 45 mg	Dose di 45 mg una volta al giorno per 8 settimane	56
Ustekinumab 6 mg/kg	Dose raccomandata di 390 mg per via endovenosa*	1
Vedolizumab 300 mg	Dose raccomandata di 300 mg da somministrare mediante infusione endovenosa a zero, due e sei settimane	3

\*La dose di 390 mg somministrata per via endovenosa è stata calcolata facendo riferimento a un paziente standard con un peso medio corporeo di 70 kg.

QD o di 30 mg QD (Tab. 3) (14). Dal momento che è peso-dipendente, la dose di 390 mg somministrata per via endovenosa (IV) di UST durante l'induzione (11) è stata calcolata facendo riferimento a un paziente standard con un peso medio corporeo di 70 kg (22), mentre, nel mantenimento, è stato considerato lo schema posologico più utilizzato nella pratica clinica che prevede la somministrazione sottocute (SC) di UST 90 mg QW8 (11,18,23,24). Per vedolizumab, nella fase di induzione, è stata considerata la dose raccomandata di 300 mg somministrata mediante infusione endovenosa alle settimane 0, 2 e 6, mentre, nella fase di mantenimento, è stata considerata una dose raccomandata di 300 mg somministrata





**TABELLA 4** - Schema e numero di somministrazioni: fase di mantenimento (52 settimane)

Molecola	Posologia	Numero di somministrazioni
Upadacitinib 15 mg	Dose di 15 mg una volta al giorno per 52 settimane	52
Upadacitinib 30 mg	Dose di 30 mg una volta al giorno per 52 settimane	52
Ustekinumab 90 mg/kg	Dose raccomandata di 90 mg da somministrare per via sottocutanea ogni 8 settimane*	7
Vedolizumab 300 mg	Dose raccomandata di 300 mg da somministrare mediante infusione endovenosa ogni 8 settimane (ogni 4 settimane in caso di riduzione della risposta)	7

\*Schema posologico utilizzato nella pratica clinica e adottato nella presente valutazione economica (20,21).

mediante infusione endovenosa ogni Q8W (10), anche se, nella pratica clinica, circa il 20-25% dei pazienti ricorre a una somministrazione ogni 4 settimane (Q4W) (25,26).

Infine, per ciascun farmaco è stata considerata un'aderenza al trattamento del 100%.

**Number Needed to Treat**

Il costo per NNT è stato calcolato stimando il NNT di UPA, UST e VDZ rispetto al placebo per la fase sia di induzione che di mantenimento. Il NNT rappresenta il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio terapeutico. Esso rappresenta quindi il numero di pazienti che è necessario trattare con UPA, UST o VEZ (gruppo sperimentale) rispetto al placebo (gruppo di controllo) per ottenere un beneficio terapeutico addizionale (CResp, CRem o IE). Il NNT corrisponde al reciproco della riduzione del rischio assoluto (ARR), dove quest'ultima corrisponde alla differenza dell'incidenza dell'evento tra gruppo sperimentale (*experimental event rate*, EER), intesa come efficacia (CResp, CRem o IE) di UPA, UST o VDZ, e gruppo di controllo (*control event rate*, CER), intesa come efficacia (CResp, CRem o IE) del gruppo placebo. Quanto più il valore di NNT si avvicina a 1, tanto più l'esito è favorevole.

**TABELLA 5** - Costo di acquisto dei farmaci

Trattamento	Confezione		Prezzo ex-factory lordo	Prezzo ex-factory netto*	Costo per unità	Costo per "mg"
Upadacitinib 15 mg	28,0 compresse	15,0 mg	€ 800,00	€ 760,00	€ 27,14	€ 1,81
Upadacitinib 30 mg	28,0 compresse	30,0 mg	€ 1.600,00	€ 1.520,00	€ 54,29	€ 1,81
Upadacitinib 45 mg	28,0 compresse	45,0 mg	€ 2.400,00	€ 2.280,00	€ 81,43	€ 1,81
Ustekinumab 130 mg	1,0 flaconcino	130,0 mg	€ 3.150,00	€ 2.842,88	€ 2.842,88	€ 21,87
Ustekinumab 90 mg	1,0 flaconcino	90,0 mg	€ 3.150,00	€ 2.842,88	€ 2.842,88	€ 31,59
Vedolizumab 300 mg	1,0 flaconcino	300,0 mg	€ 2.256,00	€ 2.036,04	€ 2.036,04	€ 6,79

\*Al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge.

$$NNT = \frac{1}{ARR} = \frac{1}{(EER - CER)}$$

Moltiplicando, infine, tale indicatore (NNT) per il relativo costo medio di trattamento, si ottiene il costo per NNT associato a ciascuno dei tre farmaci considerati in relazione ai due *timepoint* selezionati (induzione e mantenimento).

**Costo di acquisto dei farmaci**

La valorizzazione dei consumi di UST e VDZ è stata fatta considerando i rispettivi prezzi ex-factory al netto degli sconti temporanei di legge (-5% più un secondo -5%) (27), ma al lordo di eventuali sconti confidenziali o di scontistiche applicate in sede di gara regionale (Tab. 5). La valorizzazione dei consumi di UPA è stata fatta considerando il prezzo ex-factory al netto di uno solo dei due sconti temporanei di legge (-5%) (27), poiché l'azienda titolare dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) ha aderito all'istituto del pay-back 5% relativo alla spesa farmaceutica, che consente all'azienda farmaceutica di chiedere all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) la sospensione della riduzione del prezzo del 5% per le specialità medicinali di cui è titolare dietro versamento (pay-back) del relativo controvalore su appositi conti correnti indicati dalle Regioni (28) (Tab. 5). Il costo di trattamento associato alla fase di induzione è di € 4.560,00 per UPA 45 mg QD, di € 8.528,63 per UST 6 mg/kg e di € 6.108,12 per VDZ 300. Il costo di trattamento associato alla fase di mantenimento è di € 9.880,00 per UPA 15 mg QD, di € 19.760,00 per UPA 30 mg QD, di € 19.900,13 per UST 90 mg Q8W e, infine, di € 14.252,28 per VDZ 300 mg Q8W.

**Altri costi sanitari**

Nella valutazione economica non è stato incluso alcun costo per la gestione degli eventi avversi gravi, poiché, alla luce dei profili di sicurezza riportati nella NMA non sono emerse differenze significative dei trattamenti rispetto al placebo (19).

Sebbene i farmaci siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione (orale, sottocute ed endovenosa), in via conservativa, non è stato considerato alcun costo a carico del SSN per l'erogazione di tale attività. Si è così assunto che la gestione dell'attività di somministrazione non determini



significative differenze tra i costi di trattamento delle alternative considerate.

Infine, si è ritenuto opportuno non valorizzare l'attività di monitoraggio dei farmaci somministrati in quanto in letteratura non sono presenti analisi economiche che, nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave, abbiano stimato consumi e costi associati, differenziando per via di somministrazione o per molecola.

### Analisi di sensibilità

Per valutare la solidità dei risultati della presente analisi economica in risposta a scostamenti che nella realtà potrebbero verificarsi rispetto ai valori dei parametri utilizzati nel caso base sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica (*deterministic sensitivity analysis*, DSA) e un'analisi di scenario.

Rispetto agli *endpoint* risposta clinica, remissione clinica e miglioramento endoscopico, l'analisi di sensibilità deterministica ha ricalcolato il costo per NNT di ciascun farmaco considerando due ipotesi alternative al caso base. Nella prima il costo per NNT di ciascun farmaco è stato calcolato considerando per ogni *endpoint* il corrispettivo estremo inferiore degli intervalli di confidenza riportati nella Tabella 2. Dal momento che il NNT di ciascun farmaco è calcolato rispetto al placebo, anche per quest'ultimo è stato considerato l'estremo inferiore degli intervalli di confidenza di ciascun *endpoint* riportato nella Tabella 2. Applicando la medesima metodologia, nella seconda ipotesi l'analisi di sensibilità deterministica ha calcolato il costo per NNT di ogni farmaco considerando contemporaneamente per ciascun *endpoint* gli estremi superiori degli intervalli di confidenza riportati nella Tabella 2.

Dal momento che quello considerato nel caso base potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione dei farmaci praticato alle strutture sanitarie, l'analisi di scenario è stata

condotta per stimare l'impatto sul costo per NNT di alcune ipotesi di sconto sui prezzi di UPA, UST e VDZ. È stato ipotizzato che ai farmaci possano essere praticati degli ulteriori sconti compresi tra lo 0% e il 90% con scaglioni incrementali di 5 punti percentuali. L'analisi di scenario, tramite una serie di tabelle a matrice, mostra tutti i possibili confronti dei valori di costo per NNT a 8 (induzione) e a 52 (mantenimento) settimane, calcolati per ogni *endpoint* considerato.

### Risultati

#### NNT: induzione

La Tabella 6 riporta, calcolato rispetto alla risposta clinica, il NNT di UPA 45 mg, UST 6 mg/kg e VDZ 300 mg nella fase di induzione. Considerando come *endpoint* clinico la percentuale di pazienti che raggiungono la risposta clinica nella fase di induzione, UPA risulta il farmaco più efficace determinando il minor NNT.

TABELLA 6 - NNT induzione

Fase	Molecola	NNT
		Risposta Clinica
Induzione	Upadacitinib 45 mg	1,72
	Ustekinumab 6 mg/kg	3,57
	Vedolizumab 300 mg	11,11

#### Costo per NNT: induzione

La Figura 1 riporta il costo per NNT a 8 settimane di UPA 45 mg, UST 6 mg/kg e VDZ 300 mg, calcolato rispetto alla risposta clinica. Upadacitinib 45 mg determina il minor costo per NNT con una differenza di € 22.587 rispetto a UST e di € 60.006 rispetto a VDZ.

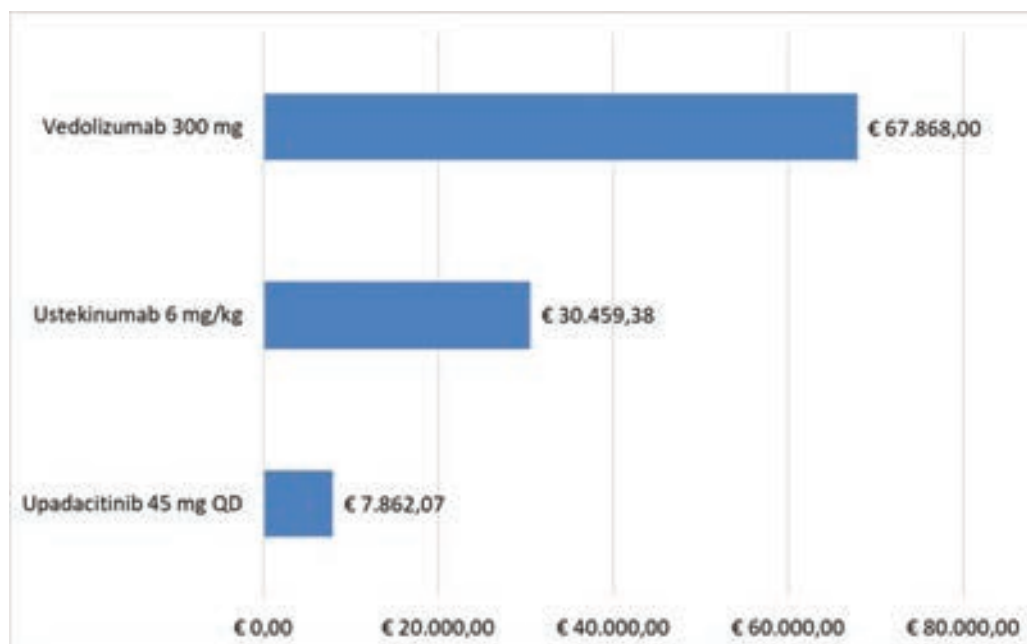


FIGURE 1 - Costo per NNT: risposta clinica nell'induzione.

**NNT: mantenimento**

La Tabella 7 riporta, calcolato rispetto alla remissione clinica e al miglioramento endoscopico, il NNT di UPA 15 mg QD o 30 mg QD, UST 90 mg Q8W e VDZ 300 mg Q8W nella fase di mantenimento. Considerando come *endpoint* clinico la percentuale di pazienti che raggiungono la remissione clinica o il miglioramento endoscopico, UPA, 15 mg QD o 30 mg QD, risulta più efficace rispetto ai comparatori, determinando i minori NNT.

**Costo per NNT: mantenimento**

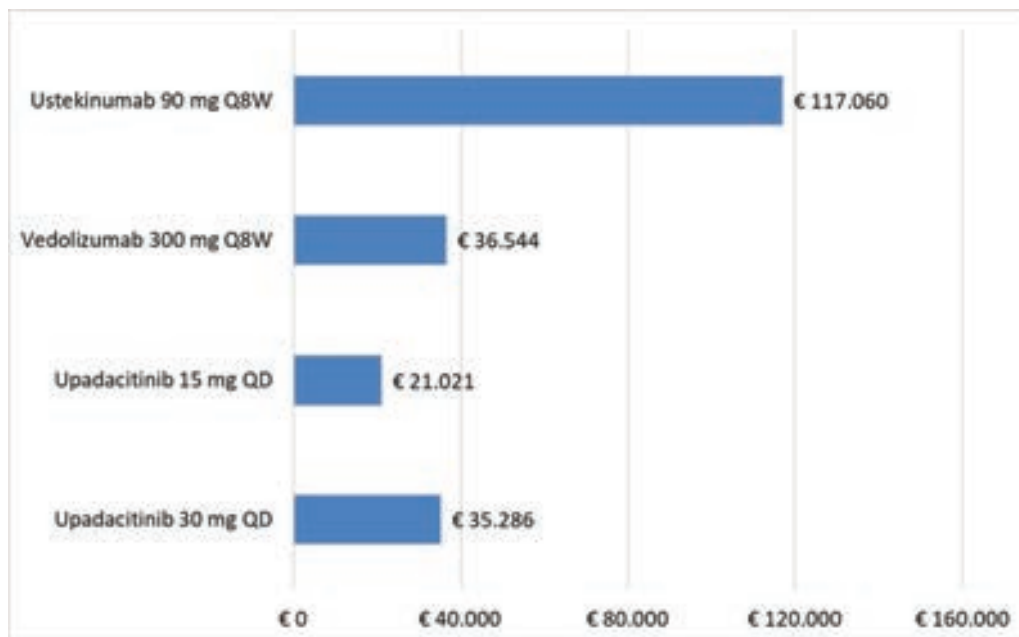
Le Figure 2 e 3 riportano il costo per NNT a 52 settimane di UPA 15 mg QD o 30 mg QD, di UST 90 mg Q8W e di VDZ 300 mg

**TABELLA 7 - NNT mantenimento**

Fase	Molecola	NNT	
		Remissione clinica	Miglioramento endoscopico
Mantenimento	Upadacitinib 30 mg	1,75	1,79
	Upadacitinib 15 mg	1,92	2,13
	Vedolizumab 300 mg Q8W	2,78	2,56
	Ustekinumab 90 mg Q8W	6,67	5,88



**FIGURE 2 - Costo per NNT: remissione clinica nel mantenimento.**



**FIGURE 3 - Costo per NNT: miglioramento endoscopico nel mantenimento.**



Q8W, calcolato rispetto alla remissione completa e al miglioramento endoscopico, rispettivamente. Indipendentemente dall'*endpoint* considerato, upadacitinib, 15 mg QD o 30 mg QD, determina i minori costi per NNT rispetto a UST 90 mg Q8W e a VDZ 300 mg Q8W nella fase di mantenimento.

### Analisi di sensibilità deterministica

Con riferimento al periodo di induzione e all'*endpoint* risposta clinica, UPA 45 mg QD determina sempre il minor costo per NNT, considerando gli estremi sia inferiori sia superiori dei corrispettivi intervalli di confidenza (Tab. 8). Spostando l'attenzione sul periodo di mantenimento e sull'*endpoint* remissione clinica, a UPA 15 mg QD viene sempre associato il minor costo per NNT, mentre, considerando il risultato dell'analisi deterministica riferita ai soli estremi superiori degli intervalli di confidenza, UPA 30 mg QD determina un costo per NNT superiore a VDZ 300 mg Q8W e inferiore a UST 90 mg Q8W (Tab. 8). Il medesimo risultato si presenta analizzando l'analisi deterministica condotta considerando il periodo di mantenimento e l'*endpoint* miglioramento endoscopico (Tab. 8); UPA 15 mg QD determina in ogni confronto il minor costo per NNT, mentre UPA 30 mg QD non determina il minor costo per NNT rispetto a VDZ 300 mg Q8W, considerando i risultati dell'analisi deterministica condotta utilizzando gli estremi superiori dei rispettivi intervalli di confidenza.

### 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 per NNT di UPA rispetto a UST e VDZ, sono riportati nelle Tabelle 9-18.

Considerando come *endpoint* clinico la risposta clinica nella fase di induzione e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 45 mg determini un minor costo per NNT rispetto a UST 6 mg/kg è del 92,2% (Tab. 9), mentre sale al 99,2% nel confronto con VDZ 300 mg (Tab. 10).

Considerando come *endpoint* clinico la remissione clinica nella fase di mantenimento e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 30 mg QD determini un minor costo per NNT è del 92,2% rispetto a UST 90 mg Q8W (Tab. 11) e del 57,1% rispetto a VDZ 300 mg Q8W (Tab. 12); se invece consideriamo UPA 15 mg QD, la probabilità che il costo per NNT sia inferiore a quello di UST 90 mg Q8W o di VDZ 300 mg Q8W è del 98,1% (Tab. 13) e dell'80,1% (Tab. 14), rispettivamente.

Considerando infine come *endpoint* il miglioramento endoscopico nella fase di mantenimento e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che UPA 30 mg QD determini un minor costo per NNT è dell'89,8% rispetto a UST 90 mg Q8W (Tab. 15) e del 52,6% rispetto a VDZ 300 mg Q8W (Tab. 16); se invece consideriamo UPA 15 mg QD, la probabilità che il costo per NNT sia inferiore a quello di UST 90 mg Q8W o di VDZ 300 mg Q8W è del 96,4% (Tab. 17) e del 74,5% (Tab. 18), rispettivamente.

### Discussione

Il rapido susseguirsi dell'immissione sul mercato di nuove molecole indicate nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave, tra cui upadacitinib recentemente rimborsato dall'AlFA, genera la necessità di disporre di valutazioni economiche comparative, quali il costo per NNT, in grado di combinare la dimensione clinica con quella economica.

**TABELLA 8** - Analisi deterministica: costo per NNT

Parametro	Costo per NNT		
	Caso base	Estremo inferiore	Estremo superiore
<b>Induzione</b>			
Risposta clinica upadacitinib 45 mg QD	€ 7.862,07	€ 9.500,00	€ 8.142,86
Risposta clinica ustekinumab 6 mg/kg	€ 30.459,38	€ 60.918,75	€ 22.443,75
Risposta clinica vedolizumab 300 mg	€ 67.868,00	€ 305.406,00	€ 32.148,00
<b>Mantenimento</b>			
Remissione clinica upadacitinib 30 mg QD	€ 34.666,67	€ 68.137,93	€ 26.000,00
Remissione clinica upadacitinib 15 mg QD	€ 19.000,00	€ 41.166,67	€ 13.534,25
Remissione clinica vedolizumab 300 mg Q8W	€ 39.589,67	€ 95.015,20	€ 23.364,39
Remissione clinica ustekinumab 90 mg Q8W	€ 132.667,50	€ 497.503,13	€ 58.529,78
<b>Mantenimento</b>			
Miglioramento endoscopico upadacitinib 30 mg QD	€ 35.285,71	€ 59.878,79	€ 29.058,82
Miglioramento endoscopico upadacitinib 15 mg QD	€ 21.021,28	€ 42.956,52	€ 15.682,54
Miglioramento endoscopico vedolizumab 300 mg Q8W	€ 36.544,31	€ 83.836,94	€ 24.572,90
Miglioramento endoscopico ustekinumab 90 mg Q8W	€ 117.059,56	€ 398.002,50	€ 56.857,50





Scenario % Updat/switch	Scenario % Updat/switch Costo per NNT (€)	Scenario % Updat/switch																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	18.000																			
5%	18.000																			
10%	17.000																			
15%	16.000																			
20%	15.000																			
25%	14.000																			
30%	13.000																			
35%	12.000																			
40%	11.000																			
45%	10.000																			
50%	9.000																			
55%	8.000																			
60%	7.000																			
65%	6.000																			
70%	5.000																			
75%	4.500																			
80%	3.800																			
85%	2.800																			
90%	1.800																			

**TABELLA 13** - Analisi di scenario: remissione clinica upa 15 mg vs UST 90 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per UST 90 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT UST 90 mg

Scenario % Updat/switch	Scenario % Updat/switch Costo per NNT (€)	Scenario % Updat/switch																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	18.000																			
5%	18.000																			
10%	17.000																			
15%	16.000																			
20%	15.000																			
25%	14.000																			
30%	13.000																			
35%	12.000																			
40%	11.000																			
45%	10.000																			
50%	9.000																			
55%	8.000																			
60%	7.000																			
65%	6.000																			
70%	5.000																			
75%	4.500																			
80%	3.800																			
85%	2.800																			
90%	1.800																			

**TABELLA 14** - Analisi di scenario: remissione clinica upa 15 mg vs VDZ 300 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per VDZ 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT VDZ 300 mg

Scenario % Updat/switch	Scenario % Updat/switch Costo per NNT (€)	Scenario % Updat/switch																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	15.000																			
5%	15.000																			
10%	14.000																			
15%	13.000																			
20%	12.000																			
25%	11.000																			
30%	10.000																			
35%	9.000																			
40%	8.000																			
45%	7.000																			
50%	6.000																			
55%	5.000																			
60%	4.500																			
65%	3.800																			
70%	3.000																			
75%	2.500																			
80%	2.000																			
85%	1.500																			
90%	1.000																			

**TABELLA 15** - Analisi di scenario: miglioramento endoscopico upa 30 mg vs UST 90 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 30 mg < costo per UST 90 mg; Rosso = costo per NNT UPA 30 mg > costo per NNT UST 90 mg

Scenario % Updat/switch	Scenario % Updat/switch Costo per NNT (€)	Scenario % Updat/switch																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	15.000																			
5%	15.000																			
10%	14.000																			
15%	13.000																			
20%	12.000																			
25%	11.000																			
30%	10.000																			
35%	9.000																			
40%	8.000																			
45%	7.000																			
50%	6.000																			
55%	5.000																			
60%	4.500																			
65%	3.800																			
70%	3.000																			
75%	2.500																			
80%	2.000																			
85%	1.500																			
90%	1.000																			

**TABELLA 16** - Analisi di scenario: miglioramento endoscopico upa 30 mg vs VDZ 300 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 30 mg < costo per VDZ 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 30 mg > costo per NNT VDZ 300 mg

Scenario % Uptake/attività	Scenario % Uptake/attività	Costo per NNT (€)																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	21.021																			
5%	19.870																			
10%	18.659																			
15%	17.668																			
20%	16.817																			
25%	15.766																			
30%	14.715																			
35%	13.664																			
40%	12.613																			
45%	11.562																			
50%	10.511																			
55%	9.460																			
60%	8.409																			
65%	7.357																			
70%	6.306																			
75%	5.255																			
80%	4.204																			
85%	3.153																			
90%	2.102																			

**TABELLA 17** - Analisi di scenario: miglioramento endoscopico upa 15 mg vs UST 90 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per UST 90 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT UST 90 mg

Scenario % Uptake/attività	Scenario % Uptake/attività	Costo per NNT (€)																		
		0%	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
0%	21.021																			
5%	19.870																			
10%	18.659																			
15%	17.668																			
20%	16.817																			
25%	15.766																			
30%	14.715																			
35%	13.664																			
40%	12.613																			
45%	11.562																			
50%	10.511																			
55%	9.460																			
60%	8.409																			
65%	7.357																			
70%	6.306																			
75%	5.255																			
80%	4.204																			
85%	3.153																			
90%	2.102																			

**TABELLA 18** - Analisi di scenario: miglioramento endoscopico upa 15 mg vs VDZ 300 mg q8w (mantenimento)  
Grigio = costo per NNT UPA 15 mg < costo per VDZ 300 mg; Rosso = costo per NNT UPA 15 mg > costo per NNT VDZ 300 mg

L'analisi economica condotta in questo studio si basa sui risultati di una NMA (19) nella quale si evidenzia la maggiore efficacia (risposta clinica, remissione clinica e miglioramento endoscopico) di UPA rispetto a una serie di alternative terapeutiche, tra cui UST e VDZ, anche queste ultime rimborsate in ambito nazionale nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave.

La stima del costo per NNT, vale a dire la ponderazione della dimensione clinica (NNT) rispetto a quella economica (costo di trattamento), permette di determinare un preliminare ranking di efficienza delle tre alternative considerate (UPA, UST e VDZ) con riferimento alla popolazione *bio-exposed* nelle fasi di induzione e di mantenimento. Indipendentemente dal *timepoint* (induzione o mantenimento) o dall'*endpoint* considerato (risposta clinica, remissione clinica e miglioramento endoscopico), la nostra analisi ha mostrato un minor costo per UPA per NNT rispetto a UST e a VDZ.

Dal momento che l'analisi del caso base potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione dei farmaci praticato alle strutture sanitarie, è stata condotta un'analisi di scenario finalizzata a stimare l'impatto sul costo per NNT di alcune ipotesi di sconto (dallo 0% al 90%) applicate ai prezzi di UPA, UST e VDZ. Considerando tutte le possibili combinazioni degli scenari di sconto con riferimento alla fase di induzione, la probabilità che il costo per NNT di UPA 45 mg QD calcolato sulla risposta clinica sia inferiore a quello di UST 6 mg/kg e di VDZ

300 mg è del 92,2% e del 99,2%, rispettivamente. Le probabilità che il costo per NNT di UPA 30 mg QD o di UPA 15 mg QD calcolato sulla remissione clinica sia inferiore a quello di UST 90 mg Q8W e di VDZ 300 mg Q8W è del 92,2%, del 57,1%, del 98,1% e dell'80,1%, rispettivamente. Le probabilità che il costo per NNT di UPA 30 mg QD o di UPA 15 mg QD calcolato sul miglioramento endoscopico sia inferiore a quello di UST 90 mg Q8W e di VDZ 300 mg Q8W è dell'89,8%, del 52,6%, del 96,4% e dell'74,5%, rispettivamente. Nella maggior parte dei confronti si osserva come la probabilità che il costo per NNT di UPA sia inferiore a quello di UST o di VDZ è prossima o superiore all'80%.

In assenza di uno studio di confronto diretto dell'efficacia di UPA, UST e VDZ nella popolazione *bio-exposed* affetta da RCU con attività da moderata a grave, l'utilizzo della NMA costituisce un valido approccio statistico per determinare l'efficacia relativa dei singoli farmaci rapportata ai bracci placebo dei singoli studi, nonostante i noti limiti legati all'utilizzo di tale approccio (popolazioni non sovrapponibili, indicatori clinici non omogenei, ecc.) (29,30). La dimensione clinica dei risultati della NMA è stata valutata qualitativamente osservando quanto recentemente pubblicato in letteratura. A tal proposito di particolare interesse risultano i dati di tre recenti revisioni sistematiche della letteratura (SLR) e NMA. L'analisi di Lasa et al. (31) pubblicata nel 2021 ha confrontato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biologici e degli SMD nel trattamento di induzione dei pazienti con RCU con attività da



moderata a grave. Upadacitinib è risultato significativamente superiore a tutti gli altri interventi per la remissione clinica durante la fase di induzione. La seconda analisi condotta da Burr et al. (32) e pubblicata nel 2021 ha valutato l'efficacia in base alla remissione clinica, al miglioramento endoscopico o alla risposta clinica distinguendo tra popolazione *naïve* o *exposed* alla terapia biologica con i farmaci anti-TNF $\alpha$ . In questo studio, upadacitinib 45 mg somministrato una volta al giorno si è posizionato al primo posto per quanto riguarda la remissione clinica considerando sia la popolazione *overall* sia quelle *bio-naïve* o *bio-exposed* ai farmaci anti-TNF $\alpha$ . La terza e ultima analisi è stata condotta da Ahuja et al. (33) e pubblicata nel 2023. Questa analisi è stata effettuata per valutare la remissione sintomatica precoce con le terapie approvate nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave. Upadacitinib è stato, fra tutte le molecole considerate, quella più efficace nel raggiungere la remissione sintomatica alle settimane 2, 4 e 6. I risultati di tutte e tre le analisi sembrano in linea con quelli trovati dalla NMA di Panaccione et al. (19), identificando in upadacitinib un'opzione terapeutica efficace nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave.

Infine, è necessario evidenziare che dalla presente analisi sono stati esclusi i costi correlati alla gestione di eventuali eventi avversi associati al trattamento somministrato, poiché la NMA di Panaccione et al. non ha evidenziato significative differenze tra le molecole considerate (19). Inoltre, in via conservativa, sono stati esclusi anche i costi associati alla somministrazione, sebbene i tre farmaci analizzati siano caratterizzati da diverse modalità di assunzione: orale nel caso di UPA, endovenosa e sottocutanea per UST ed endovenosa per VDZ. Presumibilmente l'inclusione dei costi di somministrazione avrebbe determinato un ulteriore vantaggio economico a favore di UPA, poiché si assume che la somministrazione orale, a differenza di quelle sottocutanee ed endovenose, non determini alcun costo a carico del SSN. Si è infine ritenuto opportuno non valorizzare l'attività di monitoraggio dei farmaci somministrati in quanto in letteratura non sono presenti analisi economiche che, nel trattamento della RCU con attività da moderata a grave, abbiano stimato consumi e costi associati, differenziando per via di somministrazione e molecola.

## Conclusioni

Sulla base dell'analisi economica condotta nel presente studio, nella prospettiva del SSN, upadacitinib determina un costo per NNT inferiore rispetto a ustekinumab e a vedolizumab nel trattamento di induzione e di mantenimento dei pazienti adulti con RCU con attività da moderata a grave precedentemente esposti a una terapia biologica.

I risultati di queste valutazioni forniscono utili informazioni a supporto dei pagatori in ottica di ottimizzazione delle risorse disponibili. In futuro sarà auspicabile poter confermare i risultati ottenuti in questa sede grazie ad analisi di *real world evidence* (RWE) condotte nel contesto sanitario italiano. Queste analisi potrebbero fornire ulteriori elementi di interesse che non sono stati presi in considerazione in questa sede.

## Acknowledgements

The Authors wish to thank Marzia Bonfanti, for providing editorial support on behalf of PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider, supported by AbbVie.

## Disclosures

**Conflict of interest:** Caprioli F served as consultant to: AbbVie, MSD, Takeda, Janssen, Roche, Celgene, Bristol-Meyers Squibb, Galapagos, Gilead, Pfizer, Mundipharma, Galapagos, Biogen, Ferring, Eli-Lilly, Nestlé, Lionhealth; he received lecture fees from AbbVie, Ferring, Takeda, Allergy Therapeutics, Janssen, Pfizer, Biogen, Sandoz, Tillotts Pharma and unrestricted research grants from Giuliani, Sofar, MSD, Takeda, AbbVie, Celltrion, Pfizer. Fantini MC has acted as a consultant for: AbbVie, Celgene, Celltrion, Gilead, Pfizer, MSD, Bristol-Meyer, Takeda, Janssen-Cilag, Roche, Galapagos, Biogen, Sandoz; he has received financial support for research from Janssen-Cilag, Pfizer, Sandoz. Ravasio R is a consultant of PharmaLex Italy S.p.A. formerly MA Provider and he has no conflicts of interest in this research. Scaduto D and Marando F are AbbVie employees and may own AbbVie stocks/options.

**Financial support:** AbbVie funded the project and participated in the design of the manuscript and in the review of the data. No honoraria were made for the publication.

## Bibliografia

- Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021 Dec 22;62(12):1756-1770. [CrossRef PubMed](#)
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [CrossRef PubMed](#)
- Lynch WD and Hsu R. Ulcerative Colitis. StatPearls. Last update June 5, 2023. [Online](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. [CrossRef PubMed](#)
- Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1262-1275.e7. [CrossRef PubMed](#)





10. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto Entyvio. [Online](#)
11. European Medicines Agency (EMA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto Stelara. [Online](#)
12. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e135. [CrossRef PubMed](#)
13. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(suppl 2):ii45-ii51. [CrossRef PubMed](#)
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle caratteristiche di prodotto Rinvoq. [Online](#)
15. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. OP24 Efficacy and safety of upadacitinib induction therapy in patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: results from the phase 3 U-ACHIEVE study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(suppl 1):S022-S024. [CrossRef](#)
16. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-2128. [CrossRef PubMed](#)
17. A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Ulcerative Colitis (UC). [Online](#)
18. Market Research. AbbVie Data on file
19. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohns Colitis* 360. 2023;5(2):otad009. [CrossRef PubMed](#)
20. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629. [CrossRef PubMed](#)
21. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(2):163-171. [CrossRef PubMed](#)
22. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Linee guida per la compilazione del Dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. [Online](#)
23. Chiappetta MF, Viola A, Mastronardi M, et al. One-year effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: a multicenter real-world study from Italy. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(11):1483-1489. [CrossRef PubMed](#)
24. Panaccione R, Lee WJ, Clark R, et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2023;40(5):2051-2081. [CrossRef PubMed](#)
25. Zingone F, Barberio B, Compostella F, et al. Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820936536. [CrossRef PubMed](#)
26. Macaluso FS, Fries W, Renna S, et al; Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease (SN-IBD). Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naïve patients: A real-world multi-centre study. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1045-1055. [CrossRef PubMed](#)
27. Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006). (GU Serie Generale n.156 del 07-07-2006 – Suppl. Ordinario n. 161) [Online](#)
28. G.U. serie generale n° 154 del 30 giugno 2021. [Online](#)
29. Greco T, Biondi-Zoccai G, Saleh O, et al. The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(2):133-142. [PubMed](#)
30. Greco T, Landoni G, Biondi-Zoccai G, D'Ascenzo F, Zangrillo A. A Bayesian network meta-analysis for binary outcome: how to do it. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(5):1757-1773. [CrossRef PubMed](#)
31. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-170. [CrossRef PubMed](#)
32. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021 Dec 22;gutjnl-2021-326390. [CrossRef PubMed](#)
33. Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(9):1618-1625; Online ahead of print. [CrossRef PubMed](#)

# Prontuari Terapeutici Regionali in Italia: stato dell'arte e prospettive future

Alberto Bortolami<sup>1</sup>, Claudio Jommi<sup>2</sup>, Filippo Bresciani<sup>3</sup>, Luca Piccoli<sup>1</sup>, Elisa Sangiorgi<sup>4</sup>, Giovanna Scroccaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Direzione Farmaceutico-Protesica Dispositivi Medici, Area Sanità e Sociale, Regione del Veneto, Venezia - Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>3</sup>Market Access, Ipsen

<sup>4</sup>Area Governo del Farmaco e dei Dispositivi medici, Regione Emilia Romagna - Italy

## Regional Formularies in Italy: current state and future perspectives

Regional Formularies (RF) are considered part of pharmaceutical policies implemented by regions to govern access of medicines to regional market. However, they have been actually challenged, because of their presumed impact on differences of patient's access across the regions. The paper aimed at investigating the current status of RF and Regional Therapeutic Committees (CTR) and at suggesting/recommending possible reforms.

The current status was investigated through a questionnaire administered to the regional pharmaceutical departments. Recommendations were retrieved from a multi-stakeholder work group carried out on 30-31 March 2023, embedded into a Forum focused on the regional pharmaceutical policies.

Nineteen out of twenty-one regions responded to the survey: 12 use RF, mainly managed by the CTR; the RF frequency of update and the time needed for drugs listing greatly vary across regions; pharmacists, specialists and general practitioners are always represented in CTR, whereas other healthcare professionals and experts are more rarely involved; in 3 regions the CTR does not publish any RF update; the CTR mainly rely, to take decisions, on the dimension of the target population, the cost of therapy compared to alternative treatments and the impact on pharmaceutical expenditure.

The working group recommended to overcome the RFs, if they are merely considered a list of available drugs at regional level, focusing CTR activities to ensure market access and to govern the prescribing behaviour, and strengthening/anticipating the flow of information from the Italian Medicines Agency (AIFA) to the regions, to enable a more efficient approach to local access to drugs.

**Keywords:** Italy, Regional Formularies, Regional Therapeutic Committees

## Introduzione

Il ruolo delle regioni nel governo dell'assistenza farmaceutica è oggetto di dibattito da diversi anni (1). Da una parte, le condizioni di accesso (classificazione ai fini della fornitura e della rimborsabilità, prezzi e altre componenti contrattuali, come registri, note, richiesta di selezione dei centri e dei professionisti prescrittori, sconti e accordi di rimborso condizionato) vengono negoziate a livello centrale. Dall'altra, le regioni sono responsabili della gestione della spesa sanitaria e di coprire gli eventuali disavanzi con entrate tributarie, compartecipazioni alla spesa e azioni di contenimento

della spesa, inclusi interventi sui meccanismi distributivi dei farmaci, nonché attingendo alle risorse già assegnate per la gestione dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) del 50% dello sfondamento del tetto sui farmaci acquistati da aziende sanitarie (acquisti diretti). Le regioni provvedono poi a implementare gli indirizzi nazionali rispetto alle scelte dei centri prescrittori, gestiscono gli acquisti attraverso le centrali di committenza e hanno attuato iniziative specifiche di governo del comportamento prescrittivo (indirizzi su aree caratterizzate dalla presenza di diverse alternative terapeutiche e sulle sequenze terapeutiche).

Una delle aree più critiche è però quella dei PTR (Prontuari Terapeutici Regionali) (2). Da una parte, se implementati come liste selettive di rimborsabilità dei farmaci, già approvati a livello nazionale, rappresentano in linea di principio una violazione del principio di uniforme applicazione dei LEA. Dall'altra, esistono aree terapeutiche caratterizzate da un'ampia disponibilità di farmaci e per le quali può essere considerata una selezione degli stessi a supporto anche della gestione a livello locale.

Oltre alla discussione sulla liceità e sull'opportunità di introdurre (o mantenere) i PTR, vi è anche una sensibilità

**Received:** October 4, 2023

**Accepted:** January 22, 2024

**Published online:** March 8, 2024

**This article includes supplementary material**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Alberto Bortolami

email: [alberto.bortolami@regione.veneto.it](mailto:alberto.bortolami@regione.veneto.it)



marcata sui tempi di valutazione per l'inserimento (vale a dire i tempi tra la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della Determina AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, di P&R, Prezzo e Rimborso, e l'inserimento nei PTR) e sugli effetti reali sull'accesso ai farmaci, dove per accesso reale si intende la quota dei pazienti eleggibili al trattamento effettivamente trattata nel tempo.

Non esistono a oggi evidenze strutturate su tutti i farmaci né sul primo né sul secondo aspetto. Le due attuali analisi comparative interregionali pubblicate si sono focalizzate sui farmaci oncologici. Un primo contributo (3) ha misurato i tempi intercorrenti tra pubblicazione della Determina di P&R e data di primo acquisto a livello regionale, rilevando una distanza temporale media di 175 giorni, con valori compresi tra 120 giorni in Lombardia e quasi 280 in Basilicata. Un secondo contributo (4) ha misurato i tempi di penetrazione del farmaco sulla popolazione target, vale a dire l'incidenza dei pazienti eleggibili al trattamento effettivamente trattati nel tempo, evidenziando come la quota di pazienti in trattamento nel medio-lungo periodo (due anni) sia condizionata molto più da politiche nazionali (presenza di accordi di rimborso condizionato dalla risposta del paziente, con effetti positivi sull'accesso) che da PTR (che non risultano essere un fattore predittivo rilevante delle differenze interregionali). Gli unici dati esistenti cross-patologia sono stati pubblicati su un *abstract* (5) e si riferiscono, anche in questo caso, alla prima data di acquisto per 39 farmaci. L'analisi evidenzia tempi medi di accesso di 2,8 mesi (inferiori quindi a quelli rilevati da Prada et al.), con valori più alti nelle Regioni del Sud e per i farmaci oncologici. Esiste infine un contributo specifico riferito alla Regione Sicilia che riporta su 117 farmaci un tempo medio di ingresso in prontuario di 4,2 mesi (6).

Il contributo più recente sullo stato dell'arte dei PTR (processo valutativo, criteri decisionali, ecc.) è stato pubblicato nel 2021 (7). Il paper si è focalizzato sul ruolo dei PTR nella gestione dei farmaci ad uso territoriale (e in particolare dei farmaci sul diabete) ma contiene anche una mappatura più generale dei PTR, con riferimento a quattro aspetti: esistenza di un PTR e sua natura vincolante/non vincolante, esistenza di una Commissione Terapeutica Regionale (CTR) e presenza di un diabetologo, numero di riunioni all'anno della CTR e soggetto autorizzato alla richiesta di inserimento in PTR. Tale analisi non riporta informazioni di processo (dati richiesti, percorso valutativo, eventuali differenziazioni tra farmaci, supporto di soggetti esterni, interazione con gli *stakeholder*) e di come l'attività di gestione dei PTR si colloca nel più ampio contesto delle attività dell'eventuale CTR. Questi aspetti sono stati indagati in altri contributi, che però sono datati (2,8) o riportati in *abstract* che non forniscono informazioni nel dettaglio (9,10). I contributi citati sopra non contengono poi valutazioni percettive sulle prospettive dei PTR.

Scopo del presente contributo è coprire entrambi i gap informativi, vale a dire aggiornare e completare le analisi sullo stato dell'arte dei PTR ed effettuare una valutazione prospettica del loro utilizzo nell'azione di governo regionale.

## Metodo

Il ruolo attuale dei PTR è stato analizzato attraverso una *survey* effettuata tra febbraio e giugno 2023. La *survey* è stata

condotta tramite un questionario strutturato, somministrato ai responsabili dei servizi farmaceutici di tutte le Regioni/Province Autonome, composto da 60 domande strutturate in quattro aree (cfr. *Supplementary questionnaire*):

- PTR: sono state richieste informazioni sulla presenza di un PTR o di Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA), le caratteristiche che li contraddistinguono (iter e cadenza temporale per l'aggiornamento) e le motivazioni in caso di risposta negativa rispetto alla richiesta di inserimento dei farmaci;
- CTR: ambiti principali di competenza, figure professionali che la compongono, eventuale interazione con *stakeholder* esterni e modalità di pubblicazione delle decisioni assunte;
- informazioni richieste per l'inserimento dei farmaci in PTR: stima dei pazienti eleggibili al trattamento, costi associati alla nuova terapia, confronto di costo rispetto ai principali comparatori, impatto sulla spesa farmaceutica e presenza di centri specialistici autorizzati alla prescrizione;
- centri specialistici autorizzati alla prescrizione: criteri e iter utilizzato per l'individuazione dei centri.

Il Questionario è stato disegnato dai co-Autori del presente paper, sulla base anche degli studi precedenti (2,7,8) e validato da esperti del settore.

La valutazione prospettica è stata effettuata sulla base di una discussione aperta organizzata nell'ambito di un Forum dedicato alle politiche farmaceutiche regionali dal titolo "Riflessioni e proposte per condividere gli strumenti di *governance* dell'assistenza farmaceutica regionale", organizzato a Roma il 30 e il 31 marzo. Nello specifico, la discussione e la produzione di raccomandazioni/idee innovative sono avvenute nell'ambito di un Gruppo di Lavoro multiprofessionale, formato da soggetti istituzionali (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, regioni e aziende sanitarie), ricercatori e *stakeholder* di riferimento (imprese farmaceutiche, clinici, associazioni di pazienti) (cfr. Ringraziamenti).

La discussione si è focalizzata su 5 quesiti:

- Sono ancora necessari i PTR?
- Qual è il ruolo dei PTR rispetto al processo di accesso e, in particolare, alle gare?
- Sono ancora necessarie le CTR? Se sì, quali funzioni dovrebbero avere? Quali competenze e interazioni tra CTR e portatori di interesse?
- Sono ancora necessarie le Commissioni Terapeutiche Aziendali (CTA)? Se sì, quali funzioni dovrebbero avere e che significato ha il PTA?
- L'AIFA valuta (ed eventualmente integra) evidenze scientifiche ed economiche sui nuovi farmaci e nuove indicazioni, fornite dalle imprese. Queste valutazioni dovrebbero essere rese disponibili alle regioni? Se sì, quali informazioni minime dovrebbero contenere per essere utili alle regioni?

## Risultati

### a. I risultati della survey su PTR e CTR

#### Stato attuale dei PTR

Al questionario hanno risposto 19 regioni, che rappresentano il 97% della popolazione italiana (11). Delle 19 regioni

rispondenti, 12 hanno un PTR, per tutte vincolante per i PTA, presenti in 4 regioni (Fig. 1). In 11 regioni il PTR è gestito da una CTR; solo in una regione la gestione è in carico al servizio farmaceutico regionale. In una delle 7 regioni senza PTR è presente una CTR (in 2 regioni esistono Gruppi di Lavoro con funzioni simili alla CTR) e in 6 di tali regioni sono stati introdotti i PTA.



**FIGURA 1** - Stato dell'arte di Prontuari e Commissioni Terapeutici Regionali (2023).

Nostre elaborazioni su Survey PTR. In rosso le regioni senza PTR e senza CTR; in arancione la regione senza PTR ma con CTR; in blu le regioni con PTR e CTR; in azzurro la regione con PTR e senza CTR; in grigio le regioni che non hanno risposto.

Le principali motivazioni addotte per l'assenza o l'abolizione del PTR sono rappresentate dalla necessità di rendere immediatamente disponibili i farmaci sul territorio e dalla volontà di garantire equità nell'accesso, considerando che la decisione sulla rimborsabilità spetta ad AIFA e che il farmaco rimborsato è parte dei LEA. Una regione ha sottolineato come il PTR non sia necessario, in quanto, essendo la logistica centralizzata, è un collegio tecnico a decidere cosa avere in giacenza in magazzino regionale e cosa mantenere in economia.

La frequenza di aggiornamento dei PTR è molto variabile: 6 regioni effettuano un aggiornamento ogni 1/3 mesi, 5 ogni semestre e una su base annuale. Ai *responder* è stato poi chiesto di fornire una stima di massima dei tempi di inserimento dei farmaci nel PTR. Le risposte, pervenute da 9 su 12 regioni, presentano un'elevata variabilità, con un valore

mediano, minimo e massimo rispettivamente di 60, 20 (dichiarato dalla regione senza CTR) e 180 giorni. In generale, i *responder* hanno riconosciuto che non ci sono differenze sostanziali tra farmaci nei tempi di inclusione in PTR. Solo 3 regioni hanno citato alcune eccezioni: farmaci innovativi (che dovrebbero essere per norma immediatamente accessibili), farmaci per malattie rare e farmaci onco-ematologici, per i quali una regione ha previsto l'ingresso d'ufficio alla prima riunione utile rimandando alla Rete Oncologica Regionale la valutazione sul loro utilizzo razionale.

La gestione dell'inserimento nei PTR spetta alla CTR, laddove presente, alla CTA nel caso della Provincia Autonoma di Bolzano/Alto Adige e agli uffici dell'Assessorato della Salute in Sicilia.

Come specificato sopra, in 6 regioni delle 7 senza PTR non esiste una CTR. In 3 regioni la CTR è scaduta e in un caso è in valutazione la sua ricostituzione e in una regione l'assenza della CTR è stata motivata dall'assenza del PTR; nelle rimanenti due regioni esistono altre strutture di supporto all'ingresso dei farmaci nel contesto regionale (Gruppi di Lavoro per aree tematiche specifiche e commissione per l'appropriatezza, con un ruolo di monitoraggio di indicatori regionali di appropriatezza prescrittiva e della spesa).

#### Caratteristiche delle CTR

Le CTR, oltre alla gestione delle richieste di inserimento nei PTR, svolgono altre funzioni, come la produzione di raccomandazioni sul comportamento prescrittivo (9 delle 11 CTR), l'individuazione dei centri abilitati alla prescrizione (6 CTR) e il monitoraggio della prescrizione e la gestione di richieste sulla cosiddetta "equivalenza terapeutica" (4 CTR) (Tab. 1).

**TABELLA 1** - Gli ambiti di competenza delle commissioni terapeutiche regionali

Ambiti in cui si esprime la CTR	N. regioni (su 11)
Raccomandazioni/linee di indirizzo sull'utilizzo dei farmaci	9
Inserimento dei farmaci nel PTR	9
Individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione di farmaci	6
Aspetti farmacologici dei PDTA regionali proposti dalle strutture competenti	6
Richieste di equivalenza terapeutica	4
Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva	4
Modalità di dispensazione dei farmaci del PHT	3
Monitoraggio dei dati di farmacovigilanza	2
Informazione scientifica sul farmaco	2
Monitoraggio della spesa farmaceutica	2
Altri aspetti (p. es., Cnn)	1

Nostre elaborazioni su Survey PTR. PDTA: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale; PHT: Prontuario della continuità Ospedale-Territorio; Cnn: farmaci in fascia "C non negoziata" in quanto la negoziazione di P&R non si è ancora conclusa.

Con riferimento alla composizione della CTR, sono sempre presenti farmacisti (e il dirigente regionale responsabile del servizio farmaceutico), medici specialisti e (tranne in una CTR) medici di medicina generale (MMG)/pediatri di libera scelta (PLS), mentre minore è la presenza di altre professioni sanitarie e di altri soggetti con competenze tecniche diverse (Tab. 2).

**TABELLA 2** - Professionisti presenti nelle commissioni terapeutiche regionali

Professioni presenti in CTR	N. regioni (su 11)
Farmacisti	11
Medici specialisti	11
Dirigente regionale servizio farmaceutico	11
MMG/PLS	10
Farmaco-economisti	5
Direttori sanitari	5
Direttori di distretti	4
Rappresentanti associazioni di pazienti	3
Farmacologi	2
Direttori amministrativi	1
Rappresentanti Ordine Farmacisti	1
Altro	1

Nostre elaborazioni su Survey PTR.

Oltre ai membri della Commissione, 7 CTR si avvalgono di specifici Gruppi di Lavoro per patologia nelle aree caratterizzate da una *pipeline* più ricca (come quella onco-ematologica e del diabete) o tecnicamente più complessa (come quella dei radiofarmaci). In 4 regioni si tratta di gruppi fissi, mentre nelle altre 3 vengono istituiti *ad hoc*. In 4 regioni sono previste audizioni da parte delle CTR di *stakeholder*, come imprese farmaceutiche, rappresentanti di società scientifiche e associazioni di pazienti. Dalla *survey* è emerso anche un caso di consultazione tra 2 CTR.

In 8 regioni sono attuati sistemi di monitoraggio dell'aderenza alle indicazioni della CTR da parte delle aziende sanitarie: in 7 casi viene specificamente assegnato ai direttori generali l'obiettivo di seguire le indicazioni della CTR.

L'accessibilità alle decisioni della CTR è possibile in 8 casi (3 con Decreto, 2 con Determina, uno con Delibera di Giunta Regionale, uno con pubblicazione del verbale della seduta della CTR e uno con una nota di trasmissione del verbale). Nelle altre 3 regioni non vengono pubblicati gli aggiornamenti del PTR.

#### Attività istruttoria della CTR e criteri di identificazione dei Centri Specialistici

Con riferimento alle azioni di governo regionale, inclusi l'immissione in PTR, il governo del comportamento prescrittivo e l'individuazione dei centri prescrittori, qualora ciò sia previsto a livello nazionale, 17 su 19 regioni hanno dichiarato

di svolgere una vera e propria attività istruttoria, intesa come valutazione critica delle informazioni fornite dalle imprese e raccolta autonoma di dati a supporto delle scelte.

La Tabella 3 illustra gli elementi considerati nell'attività istruttoria, in ordine decrescente per numero di regioni. La stima dei pazienti eleggibili al trattamento, i costi associati alla nuova terapia, il confronto del costo rispetto ai principali comparatori, l'impatto sulla spesa farmaceutica, la presenza di centri specialistici già coinvolti per la patologia target e il parere di tali centri/professionisti sono le informazioni maggiormente valutate e processate. I costi evitati grazie alle nuove terapie e l'effetto complessivo sulla spesa sanitaria vengono presi in considerazione rispettivamente solo da 5 e 6 regioni.

**TABELLA 3** - Dati considerati per le azioni di governo regionale, incluso l'inserimento in PTR

Elementi considerati nell'attività istruttoria del governo regionale del farmaco	N. regioni (su 15)
Stima dei pazienti eleggibili al trattamento	15
Presenza di reti di patologia o di centri specialistici già autorizzati per la patologia del farmaco in valutazione	14
Costi associati alla nuova terapia (farmaco, somministrazione, gestione del follow-up, ecc.)	12
Principali comparatori e confronto dei relativi costi	12
<i>Place in therapy</i>	11
Previsioni di spesa per il farmaco	11
Impatto sulla spesa farmaceutica (BIA, Budget Impact Analysis, nella prospettiva della spesa per i farmaci)	11
Parere della rete di patologia, del centro specializzato e dei clinici di competenza specialistica	11
Impatto sulla spesa sanitaria regionale (Budget Impact Analysis nella prospettiva del SSR, Servizio Sanitario Regionale)	6
Costi sanitari aggiunti o evitati per effetto del nuovo farmaco	5

Nostre elaborazioni su Survey PTR.

Sono state poi raccolte alcune informazioni specifiche sulla BIA (cfr. *Supplementary Tables*, Tab. 1):

- l'arco temporale richiesto è di 3 anni in 9 regioni (di 1 anno in 5);
- la casistica attesa viene stimata prevalentemente sulla base di dati epidemiologici di letteratura e di dati *real world* e sulla base dei dati del Dossier di P&R adattato ai contesti regionali;
- la stima della popolazione target dovrebbe includere sia i pazienti prevalenti che quelli incidenti; in alcune regioni viene richiesta una valutazione al netto della mobilità regionale;
- l'identificazione delle alternative terapeutiche avviene principalmente sulla base delle Linee Guida nazionali e internazionali e degli studi registrativi;

- il prezzo di gara è preferibilmente richiesto/utilizzato per la valorizzazione del costo terapia (solo in 4 casi viene fatto esplicito riferimento al prezzo *ex-factory* al netto delle riduzioni di legge).

Infine, sono state raccolte informazioni riguardo all'individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione, qualora questo sia richiesto nella Determina di P&R. I criteri, nella maggioranza dei casi, fanno riferimento alla specializzazione dei centri, al volume atteso di pazienti presi in carico e alla dotazione tecnologica. La proposta dei centri prescrittori viene in genere avanzata dalle Direzioni Sanitarie, dalle Reti di area terapeutica o dall'Assessorato, mentre solo in due casi è la CTR ha effettuare tale proposta. Sono poi quasi sempre gli uffici regionali competenti ad autorizzare formalmente i centri di riferimento (cfr. *Supplementary Tables*, Tab. 2).

### **b. I risultati del Gruppo di Lavoro sul ruolo prospettico di PTR e CTR**

I risultati del Gruppo di Lavoro vengono qui di seguito descritti e sintetizzati nella Tabella 4.

Il primo quesito, riferito alla necessità di un PTR, è stato oggetto di ampia discussione, anche in relazione alla forte variabilità interregionale. In generale è emerso che:

- se i PTR sono intesi come lista selettiva di farmaci in Fascia A/H a carico del SSR, non sono necessari e peraltro tale selezione negherebbe il principio di offerta dei LEA, se questi coincidono con il prontuario nazionale;
- è invece importante un'azione di governo dell'ingresso dei farmaci a livello regionale. In particolare tale azione è:
  - o necessaria per attivare le condizioni di accesso previste a livello nazionale (per esempio, individuazione dei centri prescrittori, eventuali vincoli sulle modalità di erogazione del farmaco);
  - o opportuna per fornire indicazioni sull'eventuale rimborso di farmaci in Fascia C, purché questo sia possibile (regioni non in Piano di Rientro);
  - o utile per l'adozione di eventuali azioni di governo del comportamento prescrittivo.

La discussione sul secondo tema (inerente al ruolo di PTR e alle gare sull'accesso) è andata al di là, anche per quanto è emerso dal dibattito sul primo quesito, del rapporto tra prontuari e gare. Si è infatti discusso non solo dell'opportunità che l'eventuale selezione dei farmaci, laddove esistono alternative terapeutiche, venga effettuata a monte attraverso il PTR (con il *caveat* del mancato rispetto dei LEA) o a valle, attraverso il meccanismo competitivo degli acquisti (che prevedono la fase di raccolta dei fabbisogni), ma anche, e più in generale, degli elementi critici nelle diverse fasi di accesso del paziente al farmaco a livello regionale.

A questo proposito è emerso che i PTR rappresentano uno degli *step* di accesso, ma non necessariamente quello più impattante. Di notevole importanza è, laddove prevista, l'individuazione dei centri prescrittori. Per accelerare tale processo sarebbe opportuno:

- anticiparlo il più possibile, per esempio attraverso l'invio di un'informativa AIFA, subito dopo la ratifica dell'accordo di P&R (Prezzo e Rimborso) da parte del Consiglio di Amministrazione, accordo che include appunto la richiesta di selezione di centri (e professionisti) autorizzati alla prescrizione;
- ottimizzare i tempi di comunicazione della scelta da parte delle regioni e della formalizzazione di tale decisione (per esempio, attraverso l'invio immediato ai centri abilitati di una nota informativa sulla loro selezione).

Un altro suggerimento è quello di individuare in modo precoce e, se possibile, uniforme sul territorio regionale la modalità di erogazione/distribuzione del farmaco.

Con riferimento invece agli acquisti è emersa l'opportunità di centralizzare a livello nazionale le gare per farmaci per i quali tale centralizzazione semplifica ed evita duplicazioni di procedure regionali che non portano valore aggiunto al SSN, Servizio Sanitario Nazionale (per esempio, farmaci unici e infungibili). Su questo tema non è emersa un'indicazione chiara su chi dovrebbe gestire tale procedura d'acquisto (Consip o stazione appaltante regionale per conto delle altre regioni).

Di particolare importanza per l'accesso regionale ai farmaci, è infine l'inserimento nelle «piattaforme» prescrittive a livello regionale (registro farmaci AIFA, eventualmente integrato da altri registri regionali).

Infine, a prescindere dalle scelte regionali relative al PTR, sono fondamentali le azioni di governo del comportamento prescrittivo (attraverso valutazioni comparative), purché queste avvengano successivamente all'attivazione delle condizioni di accesso per i singoli farmaci.

Rispetto al terzo quesito (necessità, funzioni, competenze e interazioni con i portatori di interesse delle CTR), è stata sottolineata l'importanza, in termini generali, di avere un soggetto regionale che governi l'accesso. Tale soggetto può essere rappresentato da una CTR con funzioni decisionali, da CTR/uffici regionali se la CTR ha funzioni consultive o dai soli uffici regionali, se non si ritiene utile avere una CTR.

Tale soggetto dovrebbe avere:

- la funzione prioritaria di attivazione delle condizioni di accesso dei farmaci (centri prescrittori, raccolta informativa per acquisti, scelta su erogazione, piattaforme prescrittive) e di verifica delle altre condizioni abilitanti l'accesso (per esempio, rapidità di test molecolari per individuazioni di mutazioni, spesso necessari per terapie target);
- la funzione di governo del comportamento prescrittivo attraverso analisi comparative, anche di costo.

La discussione sulla CTR ha rappresentato l'occasione per affrontare il tema della gestione dell'eventuale accesso a livello regionale ai farmaci in C(nn). A fronte di una variabilità interregionale [e di strategie di impresa nella proposta di farmaci in C(nn)], si è sollevata una richiesta decisa di individuare un modello nazionale di gestione della C(nn), nel quadro:



- di una politica di prioritizzazione dei farmaci/indicazioni approvati ma non ancora rimborsati dal SSN (la prioritizzazione potrebbe avvenire, per esempio, sulla base dell'elevato *unmet need* e/o valore terapeutico aggiunto);
- di una gestione omogenea dell'eventuale accesso pre-finalizzazione della negoziazione di P&R per gli altri farmaci (p. es., prezzo simbolico).

Il GdL (Gruppo di Lavoro) non ha invece affrontato, viste la numerosità e la rilevanza degli altri temi, quello delle competenze dei membri della CTR e dell'interazione con gli *stakeholder*.

Con riferimento al quarto quesito (necessità di mantenere PTA e CTA), i PTA, nati prima dei PTR come strumenti informativi per i clinici e di governo dei farmaci in ambito ospedaliero, hanno sollevato un acceso dibattito, da cui è scaturita una convergenza verso una visione comune sul loro ruolo e sulle rispettive CTA:

- i PTA rappresentano la lista dei farmaci disponibili per la prescrizione in ospedale e rappresentano l'applicazione locale delle gare regionali;
- i PTA consentono di escludere i farmaci per i quali non esistono specialità cliniche di riferimento;
- qualora i PTR non siano vincolanti, i PTA sono anche uno strumento per rendere accessibile immediatamente il farmaco, se ci sono dei ritardi a livello regionale. Se, invece, il PTR è vincolante, l'inserimento nei PTA non è possibile fino a quanto il farmaco non è inserito nei PTR e l'uso da parte dei clinici può avvenire solo su base personalizzata e motivata;
- le CTA possono essere utili per le proprie azioni di governo aziendale.

Il GdL non ha invece raggiunto una piena convergenza su un'osservazione, supportata soprattutto da farmacisti ospedalieri e dei Servizi Farmaceutici Regionali, per cui i PTA non possono essere eliminati perché non è possibile per un ospedale tenere in magazzino tutti i principi attivi e le specialità in commercio.

Con riferimento all'ultimo quesito (opportunità di trasmettere informazioni da AIFA alle regioni), si è raccomandato in primo luogo di anticipare il più possibile la trasmissione delle informazioni rilevanti per gli acquisti, per esempio la dimensione della popolazione *target* e le quote di mercato previste per la definizione del fabbisogno a livello regionale, informazione che potrebbe essere già inserita nel Dossier di P&R e che potrebbe essere modificata a seguito di una revisione da parte di AIFA o di condizioni più restrittive alla rimborsabilità. Il dato regionale potrebbe essere poi articolato, in collaborazione con le imprese, in fabbisogno per ciascuna azienda sanitaria. Oltre alla dimensione della popolazione *target* e della scelta di richiedere una selezione dei centri (e dei professionisti) prescrittori (cfr. *supra*), per le regioni sarebbe utile avere preliminarmente:

- le valutazioni sull'innovatività del farmaco;
- le schede sintetiche di HTA degli uffici AIFA da integrare con eventuali modifiche a seguito di una rivalutazione delle

commissioni attuali (Commissione Tecnico-Scientifica/ Comitato Prezzi-Rimborso) e che contengano, per tutti i farmaci per le quali è prevista la Tipologia Negoziale 1 (nuovo principio attivo, farmaco orfano, estensione delle indicazioni terapeutiche di farmaco originatore, riclassificazione di confezione autorizzata in classe C su istanza di parte), la valutazione e il ranking di *unmet need* e valore terapeutico aggiunto;

- le valutazioni comparative di costo;
- le analisi di impatto sulla spesa.

Il dibattito ha fatto emergere anche quesiti non affrontati in modo specifico dalla *survey*, come il ruolo di CTR/PTR nella valutazione di farmaci in Fascia C. Tali quesiti non sono stati affrontati in quanto la *survey* si è focalizzata sui farmaci rimborsabili (Fascia A/H).

**TABELLA 4 - Sintesi dei risultati**

Quesiti	Esito della discussione del GdL
1) Sono ancora necessari i PTR?	No, è invece importante un'azione di governo dell'ingresso dei farmaci a livello regionale.
2) Qual è il ruolo dei PTR rispetto al processo di accesso e, in particolare, alle gare?	Rappresentano uno degli <i>step</i> di accesso, ma non necessariamente quello più impattante; di notevole importanza, laddove prevista, è l'individuazione dei centri prescrittori.
3) Sono ancora necessarie le CTR?	Sì, in termini generali è necessario un soggetto regionale che governi l'accesso al farmaco e il comportamento prescrittivo.
4) Sono ancora necessarie le commissioni Terapeutiche Aziendali (CTA)? Se sì, quali funzioni dovrebbero avere e che significato ha il PTA?	Sì, possono essere utili per le proprie azioni di governo aziendale. I PTA rappresentano l'applicazione locale delle gare regionali, consentono di escludere i farmaci per i quali non esistono specialità cliniche di riferimento e possono avere la funzione di rendere accessibile immediatamente il farmaco.
5) Le valutazioni di AIFA dovrebbero essere rese disponibili alle regioni? Se sì, quali informazioni minime dovrebbero contenere per essere utili alle regioni?	Sì, con le seguenti informazioni: valutazioni di innovatività, schede sintetiche di HTA, valutazioni comparative di costo e analisi di impatto sulla spesa regionale.

## Conclusioni

Il presente contributo ha analizzato lo stato attuale di PTR e CTR in Italia e illustra un *set* di suggerimenti/raccomandazioni emersi nell'ambito di un Gruppo di Lavoro che ha visto il coinvolgimento di soggetti istituzionali (AIFA, regioni e aziende sanitarie), ricercatori e *stakeholder* di riferimento (imprese farmaceutiche, clinici, associazioni di pazienti).

Il tema è molto rilevante nel dibattito attuale sulla politica del farmaco in quanto da una parte i PTR rappresentano

uno degli strumenti di governo dell'assistenza farmaceutica a livello regionale e dall'altra sono stati spesso rappresentati come una fonte di iniquità nell'accesso ai farmaci, soprattutto per i tempi molto diversi di inserimento dei farmaci nei PTR.

Il Gruppo di Lavoro ha affrontato diversi aspetti, dall'opportunità di mantenere o meno i PTR e dal loro futuro ruolo al rapporto tra CTA e CTR, fino ai flussi informativi tra AIFA e regioni per gestire al meglio l'ingresso dei nuovi farmaci. In termini generali, il Gruppo di Lavoro ha auspicato: (i) il superamento dei PTR, intesi come lista selettiva dei farmaci messi a disposizione nei SSR; (ii) una prioritizzazione dell'attività delle CTR nell'attivazione delle condizioni di accesso dei farmaci, nella verifica delle condizioni abilitanti l'accesso e nel governo del comportamento prescrittivo; (iii) un rafforzamento e un'anticipazione di informazioni da AIFA alle regioni affinché le stesse gestiscano per tempo e in modo ottimale l'accesso a livello locale.

Il rafforzamento del flusso informativo tra AIFA e Regioni può anche avere come effetto una maggiore attenzione all'integrazione tra evidenze sulla coerenza tra costo ed efficacia di un farmaco rispetto ad alternative terapeutiche (*value for money*) (la costo-efficacia è in linea di principio richiesta a livello centrale per tutti i nuovi farmaci e indicazioni) e impatto finanziario (sostenibilità della spesa). Per quanto la coerenza tra costo ed efficacia incrementale presidi maggiormente le scelte a livello centrale su prezzi e rimborsabilità, le azioni di governo regionale non dovrebbero comunque prescindere da questo valore.

L'auspicio è che il quadro qui presentato e i suggerimenti/raccomandazioni rappresentino un utile spunto di riflessione nei luoghi istituzionali preposti al confronto Stato-Regioni (Conferenza Stato-Regioni) e di decisione legislativa ed esecutiva in ambito politico (Parlamento e Governo).

## Acknowledgements

Un ringraziamento a tutto il team di Dephaforum e, in particolare, a Massimo Medaglia, per l'organizzazione del Forum sulle politiche farmaceutiche regionali. Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro sui Prontuari Regionali, che, nell'ambito del Forum, hanno condiviso le raccomandazioni qui presentate (Francesco Berardo, Seagen; Renato Bernardini, AIFA; Giovanni Maria Bizzozero, Servier; Luca Bolognese, Astra Zeneca; Enrico Boscato, Alexion; Elisabetta Brioschi, Daichii Sankyio; Mascia Bufarale, Galapagos; Pasquale Cananzi, Regione Sicilia; Chiara Cernetti, Beigene; Marzia Colani, Bayer; Alberto Costantini, ASL Pescara; Alessandro D'Arpino, Azienda Ospedaliera di Perugia; Luca Del Monaco, Roche; Filippo Drago, Università di Catania; Alessandra Falcone, Advanced Accelerator Applications (Novartis); Moreno Griggio, UCB; Alessandro Mantineo, Novo Nordisk; Francesco Mazza, Farindustria; Alessandro Monti, Chiesi; Gianni Pampaloni, Eli Lilly; Francesco Pavone, Biogen; Emanuele Pria, Gilead; Francesca Patarnello, Astra Zeneca; Stefania Pulimeno, Teva; Paola Rossi, Regione Friuli Venezia Giulia; Riccardo Samele, GSK; Paolo Serra, Azienda Ospedaliera Brotzu Cagliari; Daniela Settesoldi, AIFA; Flavio Spezia, Almirall; Cristian Stefanoni, Pfizer).

Si ringraziano Laura Poggi (Regione Piemonte), Claudio Perratone (Regione Valle d'Aosta), Barbara Rebesco

(Regione Liguria), Ida Fortino (Regione Lombardia), Horand Meier (Provincia Autonoma di Bolzano-Alto Adige), Paola Rossi (Regione Friuli-Venezia Giulia), Francesco Attanasio (Regione Toscana), Mariangela Rossi (Regione Umbria), Luigi Patregnani (Regione Marche), Lorella Lombardozzi (Regione Lazio), Ugo Trama (Regione Campania), Antonella Lavalle (Regione Molise), Rosalia Puzo (Regione Basilicata), Paolo Stella (Regione Puglia), Iole Fantozzi (Regione Calabria), Pasquale Cananzi (Regione Sicilia), Donatella Garau (Regione Sardegna). Per la Regione Veneto e la Regione Emilia-Romagna la compilazione è stata curata dai co-Autori regionali del presente contributo. Non hanno risposto al questionario la Provincia Autonoma di Trento e la Regione Abruzzo.

## Disclosures

**Conflict of interest:** CJ was an advisory board member and a paid speaker for AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work. FB is an employee of Ipsen. AB, LP, ES and GS have no conflict of interest to declare.

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

## Bibliografia

- Jommi C, Pippo L, Bortolami A et al. Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia: il ruolo di Stato e Regioni. Politiche sanitarie. Anno 2021, Vol. 22, N. 3: 117-124. [Online](#) (Accessed July 2023).
- De Rosa M, Messori A, Scroccaro G. *Il sistema dei prontuari in Italia 2*. Aboutpharma Srl; 2010.
- Prada M, Ruggeri M, Sansone C, et al. Timeline of authorization and reimbursement for oncology drugs in Italy in the last 3 years, *Medicine Access @. Point Care*. 2017;1(1):e29-e36.
- Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2081-2087. [CrossRef PubMed](#)
- Mantuano M, Daniel F, Urbinati D. Regional time to market of innovative drugs in Italy. *PHP70. Value Health*. 2016;19(7):451. [CrossRef](#)
- Pizzimenti V, Formica D, Sultana J, et al. Access of medicines to the market: three years' experience of Sicily's regional drug formulary. *Gazz Med Ital- Arch Sci Med*. 2020;179(5):317-325. [CrossRef](#)
- Nicolucci A, Caputi A. Difficoltà regionali di accesso ai nuovi farmaci per il diabete a distribuzione territoriale. *JAMD*. 2021;24(4):257-263. [CrossRef](#)
- Jommi C, Costa E, Michelon A, Pisacane M, Scroccaro G. Multi-tier drugs assessment in a decentralised health care system. The Italian case-study. *Health Policy*. 2013;112(3):241-247. [CrossRef PubMed](#)
- Prada M, Rossi L, Molchanova E, Mariano EE. Italian regional access for drugs: 20 regions vs 21 procedures. *PNS59. Value Health*. 2020;23:S653. [CrossRef](#)
- Urbinati D, Cioni L, Tucci C. Centralization and complexity of drug market access process across Italian Regions. *PHP157. Value Health*. 2017;20(9):679. [CrossRef](#)
- ISTAT. Popolazione residente al 1/1/2023 [Online](#), (Accessed July 2023).





# The role and impact of health economics in the optimization of patient care in osteoarthritis: insights from a practical example

Mickaël Hiligsmann<sup>1</sup>, Olivier Bruyère<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Services Research, CAPHRI Care and Public Health Research Institute, Maastricht University, Maastricht - The Netherlands

<sup>2</sup>WHO Collaborating Center for Public Health Aspects of Musculoskeletal Health and Ageing, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Liège - Belgium

## ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease with a substantial global burden, causing chronic pain and reduced quality of life. Managing OA efficiently while maximizing healthcare resources is crucial. Health economics and health technology assessment (HTA) are central tools providing a framework to evaluate the clinical, economic, and ethical aspects of healthcare technologies and interventions. This article presents some insights into the role of health economics and the HTA process in OA management. It also illustrates an example of cost-effectiveness analysis in a specific healthcare context, on the basis of a recent clinical trial involving hyaluronic acid treatment for knee OA. While HTA offers valuable insights, it faces challenges like data availability and resource constraints. Integrating health economics into decision-making can enhance patient care and allocate resources effectively in OA and other healthcare domains.

**Keywords:** Cost-effectiveness, Economic evaluation, Health technology assessment (HTA), Osteoarthritis (OA), Quality-adjusted life years (QALY)

## Introduction

Osteoarthritis (OA) is a highly prevalent degenerative joint disease affecting over 7% of people globally (1) and causing chronic pain, reduced mobility, and decreased health-related quality of life (HR-QoL) (2-4). Environmental, biomechanical, biological, and genetic factors contribute to various clinical outcomes (5-7). Risk factors for OA include aging, genetics, trauma, obesity, and metabolic issues (6,7).

OA imposes a considerable socioeconomic burden and is a leading cause of disability in older adults (1). Between 1990 and 2019, OA cases more than doubled to 527.8 million worldwide, with rising prevalence rates, particularly in knee and hip joints (8). The knee is the most common localization of OA and contributes most to the overall burden (8,9). Unfortunately, OA management is often neglected and

misunderstood, with patients' concerns disregarded by clinicians (4,10).

Despite varying OA incidence trends by region, the prevalence is expected to increase, mainly in higher-income countries, due to aging and longer life spans, and higher obesity rates (4,8,9). Elevated medical costs are related to OA, accounting for 1% to 2.5% of high-income countries' GDP (1,4,8).

The constraints of the limited healthcare budgets result in the urgent need to efficiently allocate available resources to support the effective management of OA while providing the greatest possible value to patients and society and maximizing the population's health. Healthcare resource allocation should focus on providing the best quality of healthcare to most people (11), with an equal and efficient distribution of financial resources tailored to actual needs (12). Policies for allocating scarce healthcare resources should be based on criteria relating to medical need, urgency of need, likelihood and anticipated duration of benefit, and change in quality of life of the patients. To this end, health economics and health technology assessment (HTA) are essential to support policy-makers in making efficient decisions about financing and reimbursement (13,14).

This article aims to briefly review the rationale and roles of health economics in decision-making in OA. The two main methods for economic analysis, trial- and model-based

**Received:** October 11, 2023

**Accepted:** February 29, 2024

**Published online:** April 3, 2024

### Corresponding author:

Mickaël Hiligsmann

email: [m.hiligsmann@maastrichtuniversity.nl](mailto:m.hiligsmann@maastrichtuniversity.nl)



economic evaluation, will be presented and illustrated with an example (15) of a determination of the cost-effectiveness of an intra-articular (i.a.) injection of a high- and low-molecular-weight hyaluronic acid formulation (HA-HL), for the treatment of knee OA, using individual patient data from a recent randomized, placebo-controlled trial. Finally, some limitations and challenges of HTA will be discussed.

## Overview of the management of OA

Current treatment recommendations for OA combine pharmacological and non-pharmacological interventions (16,17); optimal management strategies should consider both approaches.

In addition to the use of topical, oral, or i.a. medications where appropriate, a comprehensive plan for managing OA should include supportive information and patient education, self-management, weight loss, and physical interventions such as structured exercise programs designed to maintain physical activity (16,17).

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommends the use of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) to provide symptomatic relief and potentially slow down the progression of OA (18). Analgesics, specifically oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), remain the mainstay of pharmacological treatment, particularly in patients without comorbid conditions. Guidelines for the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) and ESCEO support the use of oral NSAIDs for patients with knee or hip OA (16-18). Nonselective NSAIDs, preferably with the concomitant addition of a proton pump inhibitor or selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, may be used in individuals without comorbid conditions or with knee OA and gastrointestinal comorbidities.

Administration of i.a. corticosteroids (IACS) and i.a. HA is conditionally recommended in individuals with knee OA (19,20). IACS may provide short-term pain relief in individuals failing to respond to other conservative measures, although there are concerns about potential side effects with repeated use, whereas i.a. HA may have a beneficial effect on pain of  $\geq 12$  weeks duration, with a more favorable long-term safety profile than repeated IACS (16).

Even small to moderate effect sizes of symptomatic treatments for OA may provide clinically meaningful benefits to patients (21). Despite the many treatment options available, the heterogeneity of the disease, patient comorbidities, and individual responses to therapy may result in inadequate symptom control or adverse effects in some patients and represent a challenge for decision-making in managing OA (4). Recognizing these challenges and considering the high healthcare costs of the disease, clinicians should personalize treatment, choosing interventions in consultation with the patient that balance symptom control with low risk of harm and with a greater emphasis on HTA.

## Health economics in OA

The efficient allocation of healthcare resources is critical to improving OA management; to achieve this, policymakers

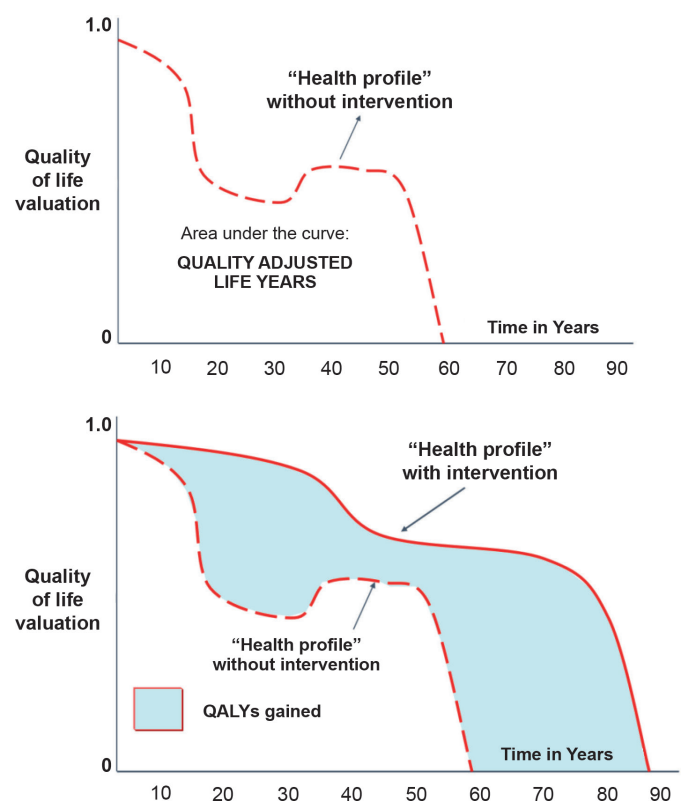
must be confident about the economic value of an intervention. Effective evidence-based decision-making requires rigorous evaluation of the validity, reliability, and generalizability of a medical intervention gained through trial-based empirical data and verification of the cost-effectiveness of the intervention (22,23).

Ongoing research seeks effective interventions for OA treatment, preventing disease progression, and, ideally, disease onset. The growing economic impact of OA is compounded by limited resources, with global healthcare spending projected to rise from \$10 trillion in 2015 to \$20 trillion in 2040 (24). Mounting tensions exist between the increasing demand for universal healthcare and new and increasingly expensive technologies such as gene therapies. A health intervention must not only be safe and effective but also cost-efficient to ensure affordable and optimal allocation of healthcare resources.

Economic evaluations provide the tools to compare and balance the costs and expected benefits of different interventions, typically in the dimensions of the difference between the interventions in societal costs against the difference in quality-adjusted life years (QALYs) (23).

Using the example of a patient with OA, QALY represents the area under the curve (AUC), combining QoL with the life years. If an intervention improves QoL but also improves life expectancy, the benefit will be a gain in QALY, which can be represented by an increase in the AUC (Fig. 1).

In OA, a common instrument for measuring the utility (a number for health status between 0—worst health state or



**FIGURE 1** - Quality-adjusted life years gained from a health technology intervention.

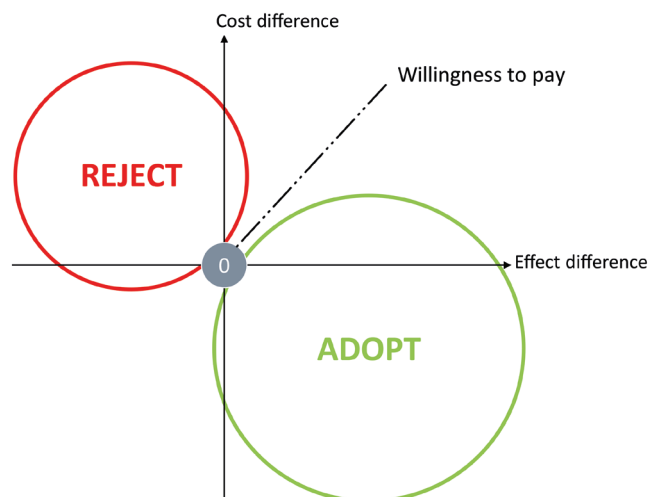
death—and 1—best possible health state or full health) is the EuroQol 5-Dimension Questionnaire, a five-level health status measure (EQ-5D-5L) that measures HR-QoL (25). The EQ-5D-5L is a generic descriptive instrument that defines health in terms of the five dimensions (Mobility, Self-Care, Usual Activities, Pain/Discomfort, and Anxiety/Depression), each with five answer options and five levels of severity (none, slight, moderate, severe, extreme/unable to). Patients are asked to select the best level for each dimension. Health states calculated from the responses to the EQ-5D-5L questionnaire are converted into a single health utility score between 0 and 1, using a relevant national value set (a selection of health states). EQ-5D-5L value set is available for different countries (26–29). Over time, improvement or progression can be seen by repeating the questionnaire.

Other OA-specific QoL instruments include the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score (30), which can also be translated into a utility score (31).

Depending on the perspective of the economic evaluation, three cost types come under consideration: medical costs, patient and family costs, and productivity losses (32).

The results of a cost-effectiveness analysis can be expressed in terms of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) (32). The lower the ICER, the more cost-effective the intervention; an intervention should be adopted if the ICER is below the cost-effective threshold ( $\lambda$ ). A threshold equivalent to twice the GDP has been proposed in some countries. Alternatively, the cost-effectiveness results may be represented by the cost-effectiveness plane, which plots the cost difference on the vertical axis and the effect difference on the horizontal axis (33) (Fig. 2). Within the quadrants that weigh cost vs. effectiveness, the marginal trade-off of costs and outcomes may be sufficiently high or low as to support the adoption or rejection of an intervention (23).

In an ideal situation (in the south-east quadrant of Fig. 2), the intervention can be considered to produce a better outcome and is likely to be adopted. In any case, where the ICER is below the willingness to pay threshold set by the payer,



**FIGURE 2** - The cost-effectiveness plane.

the intervention may still be considered cost-effective and be recommended when all healthcare costs are considered, including hospitalizations and other disease-related care costs.

## Economic evaluation of medical interventions in OA

There are two methods to determine the cost-effectiveness of an intervention: trial-based and model-based evaluations (34). In the case of trial-based evaluation, economic evaluation is performed in conjunction with randomized controlled trials by collecting patient-level data on costs and QALY (34). For example, in a 1-year trial with a utility questionnaire component (e.g., EQ-5D), all of the healthcare resource utilization of every patient will be collected at predetermined time points and the cost vs. QALYs gained will be averaged to determine if an intervention is cost-effective (treatment A vs. treatment B). The trial-based method has the advantage in its high validity; costs and effects are analyzed from individual patient data from the same population, with an early opportunity to produce cost-effectiveness results. However, potential disadvantages include a truncated time horizon (e.g., evaluation of data from a 1-year trial of an intervention that may have long-term benefits), a failure to consider all relevant options by restricting the comparison to the limited comparators determined by the trial design, restricted generalizability to different settings or countries, failure to incorporate all relevant evidence from different trials, and deficiencies in quantifying decision uncertainties (34,35). Trial-based economic analysis can still be appropriate, depending on whether long-term benefits and costs need to be captured or if all relevant comparators are included in a trial. In the model-based evaluation, mathematical models are used to predict an intervention's long-term health outcomes and cost consequences by extrapolating beyond the scope of available evidence. Indirect comparisons can be utilized when interventions cannot be evaluated directly, and model-based approaches allow results to be generalized to other settings or patient groups (34–36).

However, model-based analysis also has some limitations. Extrapolating accurately is difficult and subject to various uncertainties (e.g., parameter uncertainty and assumptions). To account for uncertainty and draw valid conclusions, sensitivity analyses investigate how results deviate from the base-case analysis obtained from the preferred input data set (34). Different methods of sensitivity analysis have been developed: one-way deterministic analyses using tables or tornado diagrams, bootstrapping to characterize sampling uncertainty in trial-based economic evaluation, or probabilistic sensitivity analysis for health economic models. The two last can be presented in cost-effectiveness acceptability curves. Bootstrapping is a simulation-based technique that uses the original data set and a large number of resampling assessments to generate an empirical distribution for the ICER, which can be used to prepare a cost-effectiveness acceptability curve (34).

## A trial-based cost-effectiveness evaluation: one example

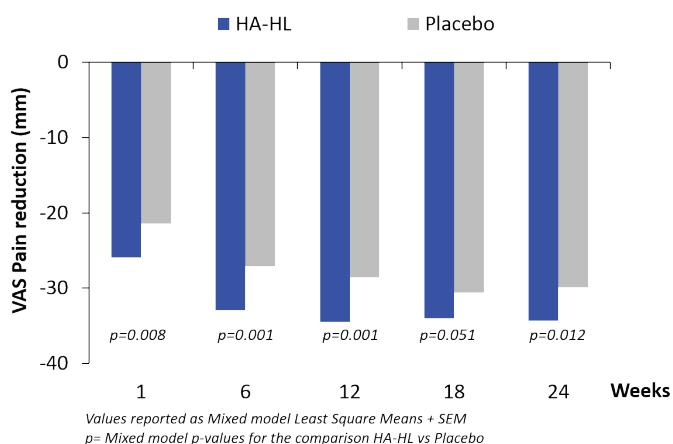
A recent randomized controlled trial of an innovative formulation of HA for the treatment of OA assessed the efficacy of an i.a. formulation of HA-HL (Sinovial® HL, IBSA) in the

management of moderate-to-severe symptomatic knee OA (37). Male and female subjects aged 40-80 years with primary knee OA according to American College of Rheumatology criteria, with Kellgren and Lawrence radiographic evidence of OA of grade 2-3, were enrolled in the multinational study, conducted in Belgium, Germany, Hungary, Italy, and Poland (ClinicalTrials.gov identifier NCT03200288).

The intention-to-treat and safety population of the 24-week trial consisted of 692 patients (347 in the HA-HL group and 345 in the placebo group). The study showed that a single i.a. administration of the new HA-HL formulation reduced pain much more effectively and significantly than placebo (Fig. 3), providing clinically relevant and sustained effects on pain, functionality, and HR-QoL.

However, a decision to allocate limited financial resources dictates that an intervention should be cost-effective as well as safe and effective.

Data from the clinical trial of HA-HL can be used to explore the cost-effectiveness of a single i.a. injection of HA-HL compared with placebo from a specific perspective, in this example, a Swiss healthcare perspective. Using individual patient-level data from the trial allowed a useful illustration of the value of a health economic evaluation in guiding health policy decision-making. The EQ-5D-5L 5-point verbal Likert scale was used during the trial, allowing the calculation of the health utility value and the related QALYs using the AUC method for the periods 0-1, 1-6, 6-12, 12-18, and 18-24 weeks (15,37). As no health utility value sets are available for Switzerland, the mean utility values for the five major European countries for which health utility value sets are currently available (Denmark, France, Germany, the Netherlands, and the United Kingdom) were used to calculate the exact utility value.



**FIGURE 3** - Visual analog scale (VAS) pain reduction in patients with moderate-to-severe symptomatic knee osteoarthritis treated with a single dose of an innovative intra-articular injection of high- and low-molecular-weight hyaluronic acid (HA-HL). A repeated measures mixed-model analysis of covariance that included factors for treatment, baseline, and site (scale of 0—best to 100—worst) was used. Reproduced from Migliore (2021) (CC-BY 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) (37)

The ex-factory price of HA-HL in Switzerland, Swiss francs (CHF) 174.48 excluding VAT, was used for the treatment cost. Of note, HA-HL is currently not reimbursed by Swiss compulsory health insurance/compulsory basic health insurance plans. Therefore, its public price is subject to market forces. In Switzerland, the profit margin of physicians or pharmacists can be up to 80% of the ex-factory price but may be as low as around 40%. To deal with uncertainty, it is, therefore, important to incorporate sensitivity analyses into the evaluation, and the following prices were used for the calculation of the 6-month cost of treatment:

- 1) the total public price (“midpoint”), i.e., the ex-factory price + 40% profit margin + 7.7% VAT = CHF 263.08,
- 2) the lower limit of public price for sensitivity analysis, i.e., the ex-factory price + 20% profit margin + 7.7% VAT = CHF 225.50, and
- 3) the upper limit of public price for the sensitivity analysis, i.e., the ex-factory price + 80% profit margin + 7.7% VAT = CHF 338.25.

Although no specific threshold value for the ICERs below which an intervention is considered to be cost-effective is available, a recent review of the literature suggests a value of US \$100,000 may be scientifically relevant (38). Therefore, in the analysis, a primary threshold of 91,540 CHF per QALY (corresponding to US \$100,000) was considered, with secondary thresholds of 79,423 CHF per QALY (corresponding to the 2020 GDP per capita of Switzerland of 86,601.6 CHF) and 254,307 CHF per QALY (three times the GDP per capita).

When the base-case scenario for the cost of HA-HL was considered, the calculated ICER was 27,860 CHF/QALY gained, which is far below the threshold values of cost-effectiveness (Tab. 1). Similar results were obtained using the bootstrap method, with an ICER of 27,212 CHF/QALY (95% confidence interval [CI] 20,135-34,289 CHF/QALY). ICERs of 23,888 and 35,815 CHF/QALY were obtained using the lower and upper limit prices in the calculations, both of which are still below the recommended international intervention thresholds (Tab. 1).

The analysis showed that, using an ICER limit of 50,000 CHF, HA-HL had an acceptable cost-effectiveness ratio compared with placebo in 99% of the cost-effectiveness pairs and was inferior in only 1% of the pairs (data not shown). However, a cost ceiling ratio is important in determining the cost-effectiveness probability of a new intervention, depending on a society’s willingness to pay per gain in effectiveness. Thus, a cost-effectiveness acceptability curve for HA-HL can be calculated, given a maximum acceptable ceiling ratio between 80,000 and 90,000 CHF per QALY gained. The calculation showed that the probability that HA-HL is cost-effective compared to placebo was 95% (15).

In summary, the trial-based cost-effectiveness evaluation showed that an i.a. solution of HA-HL is cost-effective from a Swiss healthcare perspective compared to a placebo. The results support and confirm the role of HA-HL as an

**TABLE 1** - Incremental cost-effectiveness ratio in patients receiving intra-articular HA-HL or placebo (n = 692)

Parameter	Value
Incremental QALYs per patient	
HA-HL group	0.0580
Placebo group	0.0486
Incremental cost per patient, CHF	
Placebo	0
HA-HL	
Base-case (“midpoint”) scenario	263.08
Lower limit	225.50
Upper limit	338.25
ICER, CHF/QALY	
Base-case scenario	
Standard method	27,860
Bootstrapping	27,212 (95% CI 20, 135-34,289)
Lower limit	23,888
Upper limit	35,815

CHF = Swiss francs; CI = confidence interval; HA-HL = high- and low-molecular-weight hyaluronic acid; ICER = incremental cost-effectiveness ratio; QALYs = quality-adjusted life years.

Reproduced from Bruyère (2022) (CC-BY 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) (15)

important therapeutic option in the management of knee OA, providing cost-effective clinical benefits that persist for at least 6 months.

### Limitations and challenges of HTA

The data from the study summarized above indicate that i.a. HA was beneficial both from a clinical and pharmacoeconomic point of view. However, some limitations are worth mentioning, in light of the considerable heterogeneity in methodological approach and the variable quality and reporting standards of economic evaluation studies that limit generalizability (23). For example, the analysis focused on direct medical costs, specifically the cost of the HA-HL treatment, but it did not consider indirect costs such as productivity loss, transportation, or caregiver costs, which are important factors in the overall economic impact of a healthcare intervention. In addition, the study used mean utility values from other European countries to calculate the utility value for Switzerland. This may not accurately reflect the utility values of the Swiss population, potentially introducing bias into the results.

There remain issues with the availability and quality of evidence that forms the basis of health economic research. Research gaps for particular subgroups of patients, heterogeneity of patient populations, the need to incorporate long-term outcomes, and patient-reported outcome measures into health

research are all issues that impact health economics research. These aspects are particularly relevant in such a complex, heterogeneous, multifactorial chronic disease as OA. Moreover, while clinical trial design has been refined and formalized over an extended period, designing valid models for economic evaluation is a more recent discipline that is still being established, with substantial diversity in frameworks, methodology, purposes, and roles that represent challenges for decision-makers in deciding the validity of HTA conclusions (36).

There are increasing demands placed on agencies responsible for HTA while at the same time concerns grow over fragmentation of health systems, and inadequate financial resourcing of HTA. Current methods and processes of HTA will continue to evolve to better and more precisely meet the needs of health economics and to effectively engage patients, clinicians, and other stakeholders in HTA processes (39).

Finally, the scarcity of human resources available to conduct HTA has been identified as a challenge and should not be overlooked (39). Investing in initial and ongoing staff training in health economics, collecting and analyzing real-world data, network meta-analysis, and budget impact analysis are both essential and expensive.

### Conclusions

HTAs have an increasing role in the decision-making process in OA, as with other diseases, and contribute significantly to establishing quality, efficient, and sustainable healthcare systems able to allocate limited healthcare resources equitably to increasingly complex health technologies. Using the example of a recent clinical trial of an innovative i.a. HA formulation in patients with moderate-to-severe symptomatic knee OA, we have seen how a trial-based economic evaluation can augment the efficacy and safety data collected in a trial to confirm the value of an intervention as a therapeutic option (15). In this case, the value of CHF/QALY of the i.a. HA-HL formulation was substantially below the primary threshold for the ICER for which the intervention was considered to be cost-effective in the Swiss healthcare perspective and remained so when sensitivity analyses were conducted using the lower and upper limit prices in the calculations. A cost-effectiveness acceptability curve provided additional information about the distribution of the ICER estimate, demonstrating a probability of at least 95% that HA-HL was cost-effective compared with placebo over a wide range of values for the maximum acceptable ceiling ratio.

Economic considerations have become essential to inform policymakers tasked with optimizing patient care (23). Analyses able to demonstrate the economic value of advances in the management of a chronic and disabling condition such as OA are essential to ensure healthcare resources efficiently optimize patient care and reduce the considerable individual and socioeconomic burden of the disease.

As a constantly evolving discipline, HTA can be expected to play an increasingly important role in identifying optimal care strategies as key principles, best practice, and common processes for conducting economic analyses to guide resource allocation decisions continue to be developed.

## Acknowledgments

This article is based in part on the material presented at an IBSA-sponsored Meet-the-Expert session entitled “The Economic Burden of OA and the Importance of Cost-Effective Treatments” during the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2023) that took place in Barcelona, Spain, during May 4-7, 2023.

We thank Ray Hill, an independent medical writer, who provided medical writing support on behalf of Health Publishing & Services Srl. This was funded by IBSA Institut Biochimique S.A.

## Disclosures

**Conflict of interest:** MH has received lecture fee, paid to his institution, and OB has received lecture fee from IBSA Institut Biochimique S.A. for their participation at the Meet-the-Expert session conducted during the WCO-IOF-ESCEO 2023.

**Funding:** Publication fees of this article have been funded by IBSA Institut Biochimique S.A.

## References

- Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. [CrossRef PubMed](#)
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220-233. [CrossRef PubMed](#)
- Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socio-economic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(7):437-441. [CrossRef PubMed](#)
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. [CrossRef PubMed](#)
- Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, et al. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Res* 2019;8(F1000 Faculty Rev):2091. [CrossRef](#)
- Bruyère O, Cooper C, Arden N, et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2015;32(3):179-187. [CrossRef PubMed](#)
- Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(5-6):333-339. [CrossRef PubMed](#)
- Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(7):1172-1183. [CrossRef PubMed](#)
- Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(1):10-16. [CrossRef PubMed](#)
- Alami S, Boutron I, Desjeux D, et al. Patients' and practitioners' views of knee osteoarthritis and its management: a qualitative interview study. *PLoS One*. 2011;6(5):e19634. [CrossRef PubMed](#)
- Kaplan RM, Babad YM. Balancing influence between actors in healthcare decision making. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(1):85. [CrossRef PubMed](#)
- Radinmanesh M, Ebadifard Azar F, Aghaei Hashjin A, Najafi B, Majdzadeh R. A review of appropriate indicators for need-based financial resource allocation in health systems. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):674. [CrossRef PubMed](#)
- Li N, Cornelissen D, Silverman S, et al. An updated systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for osteoporosis. *PharmacoEconomics*. 2021;39(2):181-209. [CrossRef PubMed](#)
- Hiligsmann M, Kanis JA, Compston J, et al. Health technology assessment in osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(1):1-14. [CrossRef PubMed](#)
- Bruyère O, Reginster JY, Honvo G. Health economic evaluation of a high and low molecular weight hyaluronic acid formulation for the treatment of knee osteoarthritis. Post hoc analyses from a randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):1119-1128. [CrossRef PubMed](#)
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. [CrossRef PubMed](#)
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. [CrossRef PubMed](#)
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4)(suppl):S3-S11. [CrossRef PubMed](#)
- Wang CP, Lee WC, Hsieh RL. Effects of repeated co-injections of corticosteroids and hyaluronic acid on knee osteoarthritis: a prospective, double-blind randomized controlled trial. *Am J Med*. 2022;135(5):641-649. [CrossRef PubMed](#)
- He WW, Kuang MJ, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103. [CrossRef PubMed](#)
- Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(1):31-33. [CrossRef PubMed](#)
- Drummond MF, Schwartz JS, Jönsson B, et al. Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(3):244-258. [CrossRef PubMed](#)
- Goodman CS. Introduction to health technology assessment. The Lewin Group; 2004.
- Dieleman JL, Sadat N, Chang AY, et al; Global Burden of Disease Health Financing Collaborator Network. Trends in future health financing and coverage: future health spending and universal health coverage in 188 countries, 2016-40. *Lancet*. 2018;391(10132):1783-1798. [CrossRef PubMed](#)
- Herdman M, Gudex C, Lloyd A, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-1736. [CrossRef PubMed](#)
- Finch AP, Meregaglia M, Ciani O, Roudijk B, Jommi C. An EQ-5D-5L value set for Italy using videoconferencing interviews and feasibility of a new mode of administration. *Soc Sci Med*. 2022;292:114519. [CrossRef PubMed](#)
- Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: an EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ*. 2018;27(1):7-22. [CrossRef PubMed](#)
- Bouckaert N, Cleemput I, Devriese S, Gerkens S. An EQ-5D-5L value set for Belgium. *PharmacoEconomics Open*. 2022;6(6):823-836. [CrossRef PubMed](#)



29. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. German value set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. 2018;36(6):663-674. [CrossRef PubMed](#)
30. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-1840. [PubMed](#)
31. Grootendorst P, Marshall D, Pericak D, Bellamy N, Feeny D, Torrance GW. A model to estimate health utilities index mark 3 utility scores from WOMAC index scores in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2007;34(3):534-542. [PubMed](#)
32. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. Oxford University Press; 2015:464.
33. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006. [CrossRef](#)
34. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):iii-iv, 1-192. [CrossRef PubMed](#)
35. Sculpher MJ, Claxton K, Drummond M, McCabe C. Whither trial-based economic evaluation for health care decision making? *Health Econ*. 2006;15(7):677-687. [CrossRef PubMed](#)
36. Brennan A, Akehurst R. Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *PharmacoEconomics*. 2000;17(5):445-459. [CrossRef PubMed](#)
37. Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, et al. Knee osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1617-1636. [CrossRef PubMed](#)
38. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1447828. [CrossRef PubMed](#)
39. O'Rourke B, Werkö SS, Merlin T, Huang LY, Schuller T. The 'Top 10' challenges for health technology assessment: INAHTA viewpoint. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(1):1-4. [CrossRef PubMed](#)

# The socioeconomic burden of adult attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain

María Merino<sup>1</sup>, Paulina Maravilla-Herrera<sup>1</sup>, Teresa Martín Lorenzo<sup>1</sup>, Juan Antonio Arance<sup>2</sup>, Julio Bobes<sup>3-7</sup>, Montse Corrales<sup>8</sup>, Fátima Guzmán<sup>9</sup>, María Morales<sup>10</sup>, Carlos Mur<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Vivactis Weber, Madrid - Spain

<sup>2</sup>Albolote Penitentiary, Granada - Spain

<sup>3</sup>Department of Medicine, Oviedo University, Oviedo - Spain

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Asturias Central University Hospital (HUCA), Oviedo - Spain

<sup>5</sup>Principado de Asturias Health Research Institute—ISPA, Oviedo - Spain

<sup>6</sup>Principado de Asturias Neurosciences Center—INEUROPA, Oviedo - Spain

<sup>7</sup>Network Biomedical Research Centre on Mental Health—CIBERSAM, Oviedo - Spain

<sup>8</sup>Department of Psychiatry, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona - Spain

<sup>9</sup>Fundación Educación Activa, Madrid - Spain

<sup>10</sup>Department of Psychiatry, Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda - Spain

<sup>11</sup>Department of Psychiatry, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany - Andorra

## ABSTRACT

**Introduction:** The symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults highly interfere with function in multiple dimensions, increasing the economic burden associated with ADHD. The aim of this study was to explore the impact of ADHD in Spanish adults and estimate the associated economic burden within the healthcare, social, economic, and legal domains.

**Methods:** An economic model was developed from a social perspective using a bottom-up approach, based on the scientific literature and a multidisciplinary expert group.

**Results:** The cost incurred per diagnosed adult patient with ADHD included an annual cost of €15,652 and a one-time cost of €7,893 (3,035 M€ and 1,531 M€ for Spain, respectively). Regarding the annual cost, 50% was attributed to costs within the economic domain, of which 53% were work-absenteeism-related. Moreover, 28% was attributed to costs within the social domain, of which 74% were substance-abuse-related. Regarding the one-time cost, 52% was attributed to costs within the healthcare domain, of which approximately 50% were hospitalization-related costs. Moreover, 42% was attributed to costs within the legal domain, of which 62% were imprisonment-related costs.

**Conclusions:** This is the first report on the socioeconomic burden of ADHD in Spanish adults, shedding light on the large burden that adult ADHD poses on the healthcare system and society at large, as symptoms have been shown to impact almost every aspect of life. This is particularly important for undiagnosed/untreated patients with ADHD in Spain, as appropriate treatments have shown positive results in these areas and may reduce its associated socioeconomic burden.

**Keywords:** adult ADHD, burden of disease, healthcare system, social perspective, substance abuse, work productivity loss

## Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neurodevelopmental disorder characterized by a persistent pattern of inattention, hyperactivity, and/or impulsivity that

interferes with functioning or development, with symptoms present before the age of 12, in two or more settings, and not exclusively related to other mental disorders (1). The main characteristics of ADHD encompass symptoms of inattention (e.g., forgetfulness, distractibility, doubtfulness, etc.), hyperactivity (e.g., restlessness, difficulty relaxing, talking too much and too loud, etc.), and impulsivity (e.g., acting without thinking, interrupting others, impatience, etc.), which pose a substantial burden on patients and society at large (2).

Typically diagnosed in early childhood, ADHD is among the most common group of mental disorders in children and adolescents with a worldwide pooled prevalence of 3.4% (3). However, considered a lifespan disorder (2), ADHD may persist

**Received:** October 25, 2023

**Accepted:** March 15, 2024

**Published online:** April 5, 2024

### Corresponding author:

María Merino

email: [maria.merino@weber.org.es](mailto:maria.merino@weber.org.es)





into adulthood (57.0%-78.2%) as patients continue to meet the criteria for ADHD as adults (4). Accordingly, the worldwide pooled prevalence of adult ADHD has been estimated at 2.8% of the total population (4).

The latest update on ADHD diagnostic criteria specified the need for clear evidence that symptoms interfere with or reduce the quality of social, academic, or occupational functioning (1,2). While children with ADHD present social and academic difficulties, impairments in adults with ADHD extend beyond these areas (1). Specifically, adults with ADHD present social and interpersonal difficulties such as unstable relationships and marital problems leading to separation or divorce; work-related problems such as unemployment and underachievement; and antisocial and criminal behavior leading to arrests, convictions, and/or imprisonment, among others (2,5). Accordingly, a recent systematic review showed that adults incur most of the economic burden associated with ADHD (89.5%) compared to that incurred by children and adolescents (10.5%) (6). In this regard, most ADHD economic burden studies have typically examined only direct costs (medical and nonmedical costs), followed by indirect costs (indirect medical costs, absenteeism, presentism), and a paucity of studies have further captured educational or justice system associated costs, hence underestimating the real economic burden (7). However, particularly for adults, the multidimensional impact of ADHD on function prompts an analysis encompassing a greater number of domains (e.g., healthcare, social, academic, occupational, etc.) to provide a comprehensive description of the economic burden of adult ADHD (2,7).

Impaired functioning associated with ADHD may be prevented or mitigated by an appropriate multimodal

treatment (8). Specifically, pharmacological treatment of ADHD (i.e., methylphenidate, lisdexamfetamine, and atomoxetine) has been reported to be both effective and well-tolerated, and has shown a positive impact on important aspects of daily functioning (8). Unfortunately, adult ADHD is often underdiagnosed or misdiagnosed due to the overlap of symptoms with other psychiatric disorders and hence undertreated (9). Moreover, the difficult transition from pediatric to adult healthcare services may compromise treatment continuity (8). These patients continue to show greater healthcare utilization and economic burden compared to those without ADHD (10). Consequently, untreated adult patients with ADHD highly contribute to the overall burden associated with ADHD.

While the socioeconomic burden of children and adolescents with ADHD in Spain has been previously studied (11), we are unaware of any previous study on the socioeconomic burden of adult ADHD in Spain (7). Given that childhood-onset ADHD may persist into adulthood (4) and enhance the socioeconomic burden of ADHD (7), this should be studied in detail across relevant domains. Therefore, the aims of the present study were to identify the most relevant impacts of ADHD in the adult population of Spain and to estimate their associated burden within the healthcare, social, economic, and legal domains.

### Methods

The burden of adult ADHD in Spain was estimated through an economic model developed from a social perspective using a bottom-up approach and divided into four domains (Fig. 1).

Healthcare domain	Social domain
Medical consultations Primary care consultations Specialized care consultations Addiction therapy consultations Hospital nurse consultations Social work consultations Emergency department visits Hospitalizations Medication	Substance abuse Alcoholism problems Smoking problems Cocaine consumption problems Interpersonal relationships Divorce Problems with intimate relationships Problems with their children Problems with social relationships Personal safety Suicide
Economic domain	Legal domain
Mean wage reduction due to ADHD Labour productivity losses Work absenteeism Work presenteeism (i.e., reduced productivity) Economic problems	Driving vehicles Traffic tickets Driving license withdrawals Traffic accidents Problems with the legal system Arrest Imprisonment

**FIGURE 1** - Study domains and associated variables. ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder.



### Data sources

Relevant data regarding the prevalence of adult ADHD in Spain and its impact on the healthcare, social, economic, and legal domains were obtained from the scientific literature using the PubMed search engine and selected based on their representation of Spain or any of its regions, or, otherwise, on study methodology. Thereafter, an Advisory Board of a multidisciplinary group of experts on ADHD, including a hospital psychiatric department chief, a prison health service physician, a hospital psychiatric department psychologist, a mental health service social worker, the director of the ADHD association of patients, and a former hospital manager and psychiatrist, was convened to agree on which of the presented data points were to be included in the socioeconomic model. Whenever experts considered that a data point was not representative of the Spanish adult population with ADHD and/or no alternative data point was available in the scientific literature, especially regarding healthcare resource consumption, assumptions were made.

### Population

Estimates of the burden of diagnosed and undiagnosed ADHD were based on prevalence data. Accordingly, to estimate the burden of diagnosed adult ADHD in Spain, a 0.5% prevalence was used (12). Moreover, to estimate the burden of undiagnosed adult ADHD in Spain, the difference between the estimated prevalence of adult ADHD in Spain (3.3%) (4) and the prevalence of diagnosed adult ADHD in Spain (0.5%) was used, yielding a prevalence of 2.8%. Applied to the adult population of Spain ( $\geq 18$  years) on July 1, 2019 (13), it was estimated that, at the time, there were 1,279,861 adults with ADHD in Spain, of which 193,918 were diagnosed (15%) and 1,085,943 were undiagnosed (85%).

### Costs

The economic model included two types of costs, one-time and recurrent annual costs, given the characteristics of the first, which are timely and lack an annual frequency. Costs are of tangible and/or intangible nature, the latter of which were estimated from financial proxies (e.g., willingness to pay for an effective alcoholism therapy). Overall, healthcare costs were estimated by multiplying the number of annual resources consumed by their unit costs, while the remaining costs were estimated by further applying prevalence reference data (e.g., multiplying the prevalence of addictions in patients with ADHD by the number of annual addiction therapy consultations and their unit cost). Estimates of the healthcare burden associated with ADHD medication were based on the cost of treating an average patient with each one of the active agents used to treat ADHD and their market share (14), considering that between 10.0% and 27.3% of adult patients with ADHD are undergoing treatment (based on estimates by the Advisory Committee and Takeda, respectively). For each active agent, the presentations with the maximum daily dose as detailed in their summary of product characteristics were selected (15-17), and among them,

the ones with the lowest cost per mg (retail price + taxes) (18). Moreover, costs associated with labor productivity were estimated using the human-capital method, by which work time lost as a result of illness is valued at the market wage. A detailed description of the variables and unit costs included in the socioeconomic model has been provided in Tables 1 and 2.

Unit costs were obtained from the median rates for health services published in the official bulletins of the Spanish Autonomous Communities, official statistics (published by the Spanish National Institute of Statistics and the Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs, and Social Welfare), the scientific literature, and market prices. Prices were updated to 2019 Euro according to the corresponding general or medical Consumer Price Index (19), except for medication costs, which were obtained on September 10, 2020, from the medication database of the General Council of Official Associations of Pharmacists.

Results are presented as mean costs per adult patient with ADHD and total costs of ADHD within domains, broken down into one-time costs and recurrent annual costs. Moreover, to estimate the burden of ADHD on the healthcare system, the analysis was broken down into three distinct time periods to account for differences in resource consumption: diagnosis, post-diagnosis follow-up (first year), and post-diagnosis long-term follow-up (following years). While the diagnosis time period and the first year after diagnosis incurred one-time costs, the following years were associated with recurrent annual costs. Results are also presented as total costs of adult ADHD in Spain, which were obtained by multiplying the mean cost per patient by the prevalence of diagnosed and/or undiagnosed ADHD according to the bottom-up method (4,13). Given the lack of studies on the consumption of healthcare resources by undiagnosed adults with ADHD, the one-time and annual total cost of undiagnosed ADHD was obtained by excluding healthcare costs from the one-time and annual cost per adult patient diagnosed with ADHD and applying such costs to the estimated number of undiagnosed adults with ADHD.

### Sensitivity analysis

A sensitivity analysis on assumption-based data points was carried out to account for worst and best-case scenarios, relative to a reference scenario (Tabs 1 and 2).

### Results

Overall, the total cost incurred per adult patient diagnosed with ADHD included an annual cost of €15,652 and a one-time cost of €7,893. On the one hand, the annual cost was mainly attributed to costs within the economic domain (49.80%), followed by the social domain (28.35%), the healthcare domain (21.70%), and the legal domain (0.15%). On the other hand, the one-time cost was mainly attributed to costs within the healthcare domain, which accounted for those associated with diagnosis and the first year of post-diagnosis follow-up (52.08%), followed by the legal domain (42.45%), and the social domain (5.46%). Applied to the number of



**TABLE 1 - Variables included in the socioeconomic model according to domains: diagnosis and post-diagnosis (first year)**

Variable	Best scenario	Reference scenario	Worst scenario	Resource/financial proxy	Unit cost (€, 2019 Euro)	Cost typology
<b>Diagnosis</b>						
<b>Medical consultations</b>						
Number of specialized care consultations (27)	3.8	3.8	3.8	First specialized care consultation <sup>†</sup>	151.8	One-time
<b>Post-diagnosis (first year)</b>						
<b>Medical consultations</b>						
Number of annual primary care consultations <sup>†</sup>	6.0	7.0	8.0	Follow-up consultation with a primary care physician <sup>†</sup>	50.1	One-time
Number of annual psychiatric consultations <sup>†</sup>	4.0	5.0	6.0	Follow-up specialized care consultation <sup>†</sup>	88.3	One-time
Number of annual addiction therapy consultations <sup>‡§</sup>	12.0	12.0	12.0	Follow-up specialized care consultation <sup>†</sup>	88.3	One-time
Number of annual hospital nurse consultations <sup>¶¶</sup>	1.0	1.0	1.0	Hospital nurse consultation <sup>†</sup>	42.0	One-time
Number of annual social work consultations <sup>†</sup>	1.0	1.0	1.0	Social work consultation <sup>†</sup>	36.3	One-time
<b>Medication</b>						
Maximum daily adult methylphenidate dose (mg) (16)	80.0	80.0	80.0	Cost per mg of methylphenidate (retail price + taxes) (16,18)	0.03403	One-time
Maximum daily adult atomoxetine dose (mg) (17)	100.0	100.0	100.0	Cost per mg of atomoxetine (retail price + taxes) (17,18)	0.02603	One-time
Maximum daily adult lisdexamfetamine dose (mg) (15)	70.0	70.0	70.0	Cost per mg of lisdexamfetamine (retail price + taxes) (15,18)	0.05553	One-time
<b>ED visits and hospitalizations</b>						
Patients visiting the ED in the last 6 months <sup>#</sup> (28)	30.2%	30.2%	30.2%	Hospital ED visit <sup>†</sup>	182.2	One-time
Patients hospitalized in the last 6 months <sup>#</sup> (28)	26.0%	26.0%	26.0%	Hospitalization (29)	3,509.7	One-time

**Healthcare domain**

All variables refer specifically to patients with ADHD.  
 ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; ED = emergency department.  
<sup>†</sup>Advisory board.  
<sup>‡</sup>Median rates for health services published in the official bulletins of the Spanish Autonomous Communities.  
<sup>§</sup>Applies to the percentage of ADHD patients with addiction.  
<sup>¶</sup>Applies to the percentage of patients undergoing treatment with stimulant medication who present with high blood pressure.  
<sup>#</sup>Two annual consumptions were assumed for this resource.



TABLE 2 - Variables included in the socioeconomic model according to domains: post-diagnosis (following years)

Variable	Best scenario	Reference scenario	Worst scenario	Resource/financial proxy	Unit cost (€, 2019 Euro)	Cost typology
<b>Medical consultations</b>						
Number of annual primary care consultations <sup>†</sup>	4.0	5.0	6.0	Follow-up consultation with a primary care physician <sup>†</sup>	50.1	Recurrent
Number of annual psychiatric consultations <sup>†</sup>	4.0	5.0	6.0	Follow-up specialized care consultation <sup>†</sup>	88.3	Recurrent
Number of annual addiction therapy consultations <sup>§</sup>	12.0	12.0	12.0	Follow-up specialized care consultation <sup>†</sup>	88.3	Recurrent
<b>Medication</b>						
Maximum daily adult methylphenidate dose (mg) (16)	80.0	80.0	80.0	Cost per mg of methylphenidate (retail price + taxes) (16,18)	0.03403	Recurrent
Maximum daily adult atomoxetine dose (mg) (17)	100.0	100.0	100.0	Cost per mg of atomoxetine (retail price + taxes) (17,18)	0.02603	Recurrent
Maximum daily adult lisdexamfetamine dose (mg) (15)	70.0	70.0	70.0	Cost per mg of lisdexamfetamine (retail price + taxes) (15,18)	0.05553	Recurrent
<b>ED visits and hospitalizations</b>						
Patients visiting the ED in the last 6 months <sup>†</sup> (28)	30.2%	30.2%	30.2%	Hospital ED visit <sup>†</sup>	182.2	Recurrent
Patients hospitalized in the last 6 months <sup>†</sup> (28)	26.0%	26.0%	26.0%	Hospitalization (29)	3,509.7	Recurrent
<b>Substance abuse</b>						
Patients who were ever alcoholics (28)	19.6%	19.6%	19.6%	Annual WTP for a 100% effective alcoholism treatment <sup>#</sup> → Patients' annual WTP <sup>#</sup> (30)	4,800.0	Recurrent
				→ Caregivers' annual WTP <sup>#</sup> (30)	1,200.0	
Patients who smoke (28)	48.3%	48.3%	48.3%	Annual cost for treating a patient with COPD <sup>#</sup> (31)	3,600.0	Recurrent
Patients who consume cocaine (32)	20.8%	20.8%	20.8%	Annual cost for addiction rehabilitation treatment <sup>#</sup> (33)	4,245.2	Recurrent
<b>Interpersonal relationships</b>						
Patients who are divorced (32)	8.9%	8.9%	8.9%	Annual cost for addiction rehabilitation treatment <sup>#</sup> (33)	1,456.2	Recurrent
				Cost of a contentious divorce <sup>#</sup>	4,840.0	One-time
				→ Cost of a contentious divorce for the patient <sup>#</sup> (34)	2,420.0	
				→ Cost of a contentious divorce for the partner <sup>#</sup> (34)	2,420.0	
Patients with intimate relationship problems (35)	59.0%	59.0%	59.0%	Cost of 14 psychotherapy sessions (couple's therapy) <sup>##</sup> (36)	1,236.2	Recurrent
Patients who have problems with their children (35)	15.0%	15.0%	15.0%	Cost of six psychotherapy sessions (family therapy) <sup>##</sup>	529.8	Recurrent
Patients with social relationship problems (28)	63.2%	63.2%	63.2%	Cost of six psychotherapy sessions (individual therapy) <sup>##</sup>	529.8	Recurrent
<b>Personal safety</b>						
Odds ratio of suicide vs. non-ADHD (37)	2.5	5.9	14.3	Social and work-related cost of suicide per person (38)	618.1	One-time

(Continued)

TABLE 2 - (Continued)

Variable	Best scenario	Reference scenario	Worst scenario	Resource/financial proxy	Unit cost (€, 2019 Euro)	Cost typology
Mean wage reduction compared with non-ADHD <sup>††</sup> (39)	20.0%	20.0%	20.0%	Annual earnings per employee in Spain (40)	24,197.6	Recurrent
<b>Labor productivity losses</b>						
Absenteeism as annual days on work leave <sup>††</sup> (41)	33.6	33.6	33.6	Earnings per day of work (42)	123.8	Recurrent
Percentage of patients with work presenteeism <sup>††</sup> (28)	45.8%	45.8%	45.8%	Annual cost of presenteeism <sup>††</sup> (43)	1,950.5	Recurrent
→ Daily effective work minutes lost (43)	15.0	30.0	45.0			
<b>Economic problems</b>						
Patients with economic problems (35)	49.0%	49.0%	49.0%	Interest cost linked to personal loans (9% interest rate) <sup>#</sup> (44)	545.9	Recurrent
<b>Driving vehicles</b>						
Patients with >1 traffic ticket in the last 12 months (27)	17.6%	17.6%	17.6%	Cost of a speeding ticket (45)	132.0	Recurrent
Mean number of driving license withdrawals (46)	1.1	1.1	1.1	Cost of a driving license withdrawal → <i>Very serious speeding ticket + 6-point withdrawal</i> (47)	998.5	One-time
				→ <i>Driving license recovery course</i> (48)	600.0	
				Annual insurance cost increase for traffic accidents <sup>#</sup> (49,50)	398.5	
Patients involved in traffic accidents while driving (27)	18.5%	18.5%	18.5%	Annual insurance cost increase for traffic accidents <sup>#</sup> (49,50)	110.2	One-time
<b>Problems with the legal system</b>						
Patients who have ever been arrested	37.0% (51)	42.0%*	47.0% (52)	Cost of legal counsel for criminal detainee assistance <sup>#</sup> (53)	350.0	One-time
Patients who have ever been imprisoned	3.5% (41)	9.2%*	15.0% (52)	Cost per day per inmate (54)	61.8	One-time

All variables refer specifically to patients with ADHD.

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ED = emergency department; WTP = willingness to pay.

\*Average of best- and worst-case scenarios.

<sup>†</sup>Advisory board.

<sup>‡</sup>Median rates for health services published in the official bulletins of the Spanish Autonomous Communities.

<sup>§</sup>Applies to the percentage of ADHD patients with addiction.

<sup>¶</sup>Two annual consumptions were assumed for this resource.

<sup>#</sup>Financial proxy.

<sup>††</sup>Applies to the percentage of patients with ADHD who are currently employed.

<sup>‡‡</sup>Cost subject to best- and worst-case scenario of daily effective work minutes lost in patients with ADHD.

**TABLE 3** - Average cost per patient (€ 2019), total cost (M€ 2019), and relative cost (%) according to domains and type of cost

Domains/type of cost	Cost per patient (€, 2019 Euro)	Total cost <sup>†</sup> (M€, 2019 Euro)	Relative cost (%)
<b>Healthcare burden</b>			
Recurrent annual cost	3,395.83	658.51	21.70
One-time cost <sup>‡</sup>	4,110.88	797.17	52.08
<b>Social burden</b>			
Recurrent annual cost	4,437.80	860.57	28.35
One-time cost	430.99	83.58	5.46
<b>Economic burden</b>			
Recurrent annual cost	7,794.79	1,511.55	49.80
One-time cost	0.00	0.00	0.00
<b>Legal burden</b>			
Recurrent annual cost	23.23	4.51	0.15
One-time cost	3,350.84	649.79	42.45
<b>Total cost</b>			
Recurrent annual cost	15,651.66	3,035.14	100
One-time cost	7,892.71	1,530.54	100

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; M€ = million Euros.

<sup>†</sup>Cost per patient applied to the prevalence of diagnosed adult patients with ADHD.

<sup>‡</sup>Includes costs associated with the diagnosis and the first-year post-diagnosis.

adult patients diagnosed with ADHD in Spain, the estimated costs would yield a total annual cost of €3,035 million and a one-time cost of €1,531 million (Tab. 3).

Moreover, undiagnosed patients with ADHD were estimated to incur at least a total annual cost of €13,309 million and a one-time cost of €4,107 million.

### Healthcare burden

The estimated cost per adult patient with ADHD to establish a diagnosis amounted to €577, increased up to €3,534 in the first year following diagnosis, and slightly decreased to €3,396 per year during the following years. Costs associated with hospitalizations accounted for approximately 50% of the burden on the healthcare system for both the first and the following post-diagnosis years (Fig. 2A).

### Social burden

The estimated cost per adult patient with ADHD within the social domain amounted to an annual cost of €4,438 and a one-time cost of €431. Costs associated with substance abuse accounted for 74.23% of the annual social burden, specifically those associated with smoking (46.20%) and alcoholism (21.20%). In addition, problems with intimate relationships accounted for 16.44% of the social burden. Moreover, the cost of a divorce at any given time in the patients' life further contributed to the overall social burden (Fig. 2B).

### Economic burden

The estimated cost per adult patient with ADHD within the economic domain amounted to an annual cost of €7,795, of which 53.35% were costs associated with work absenteeism, followed by wage reductions with respect to those without ADHD (31.76%) and work presenteeism (11.46%). One-time costs were not identified within this domain (Fig. 2C).

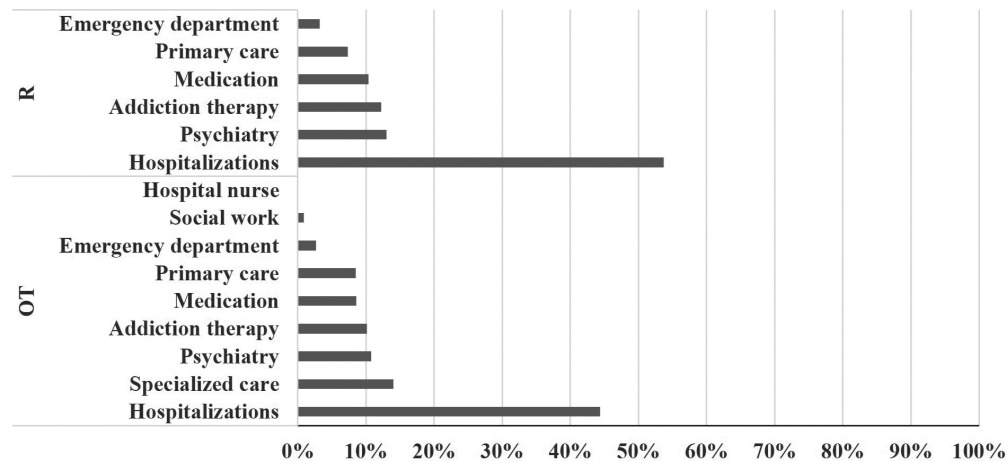
### Legal burden

The estimated cost per adult patient with ADHD within the legal domain amounted to an annual cost of €23 associated with traffic tickets. Most importantly, one-time costs amounted to €3,351, of which 62.23% were associated with imprisonment and 32.78% with driving license withdrawals at any given time in the patients' life (Fig. 2D).

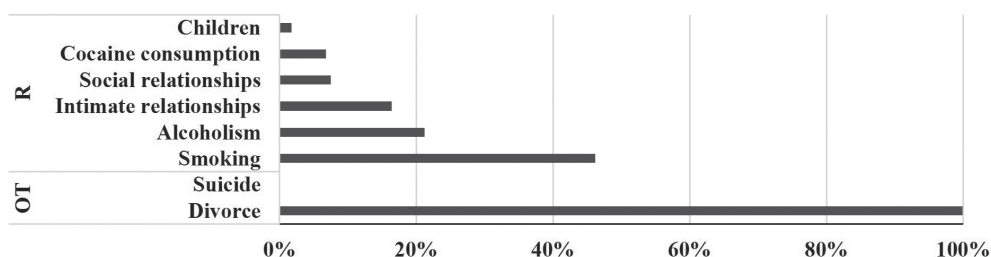
### Sensitivity analysis

Overall, the results of the sensitivity analysis showed that recurrent annual costs associated with diagnosed adults with ADHD could vary up to 6%, while one-time costs could vary up to 21% with respect to the reference scenario. More specifically, one-time costs associated with the legal domain could vary up to 39% with respect to the reference scenario (Tab. 4). This large variation within the legal system was primarily associated with variations in the percentage of patients with ADHD who have ever been imprisoned (3.5%

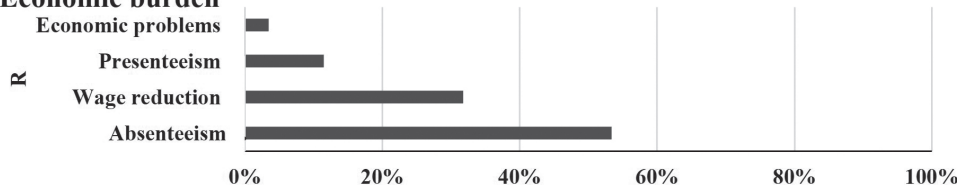
**(a) Healthcare burden**



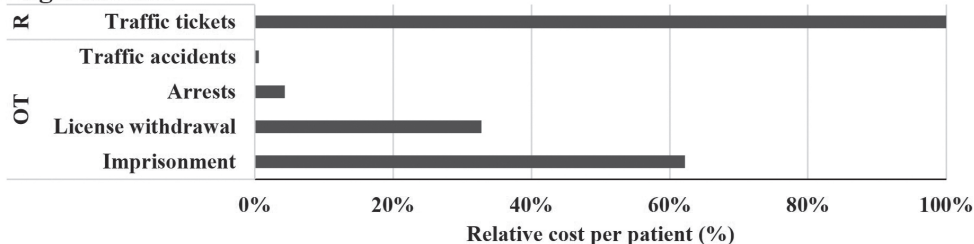
**(b) Social burden**



**(c) Economic burden**



**(d) Legal burden**



**FIGURE 2** - Relative costs per patient (%) with respect to total one-time (OT) or recurrent (R) total cost within the healthcare (A), social (B), economic (C), and legal (D) domains.

to 15%). Moreover, the mean cost per day of imprisonment depends on the number of years that the patient spends in prison, which could further increase variability.

This is the first report on the socioeconomic burden of adult ADHD in Spain (7). The results highlight a large socioeconomic impact, which was estimated to incur an annual cost of €15,652 and a one-time cost of €7,893 per adult

patient diagnosed with ADHD (€3,035 million and €1,531 million for Spain, respectively). Given the large rates of adult ADHD underdiagnosis, estimated at 2.8% (4), the socioeconomic impact is expected to be much higher (at least €13,309 million and €4,107 million, respectively). These results are not easily comparable to previous studies on the economic burden of ADHD. A recent systematic review on the global



**TABLE 4** - Best- and worst-case scenarios for the average cost per patient (€ 2019) and total cost (M€ 2019) according to domains and type of cost

Domains/type of cost	Cost per patient (€, 2019 Euro)		Total cost <sup>†</sup> (M€, 2019 Euro)	
	Best-case Scenario	Worst-case Scenario	Best-case Scenario	Worst-case Scenario
<b>Healthcare burden</b>				
Recurrent annual cost	3,093.32	3,698.35	599.85	717.18
One-time cost <sup>‡</sup>	3,806.94	4,415.68	738.24	856.28
<b>Social burden</b>				
Recurrent annual cost	4,437.80	4,437.80	860.57	860.57
One-time cost	430.81	431.62	83.54	83.70
<b>Economic burden</b>				
Recurrent annual cost	7,147.29	8,442.29	1,385.99	1,637.12
One-time cost	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Legal burden</b>				
Recurrent annual cost	23.23	23.23	4.51	4.51
One-time cost	2,033.50	4,668.18	394.33	905.25
<b>Total cost</b>				
Recurrent annual cost	14,701.64	16,601.68	2,850.92	3,219.37
One-time cost	6,271.25	9,515.48	1,216.11	1,845.23

ADHD = attention-deficit/hyperactivity disorder; M€ = million Euros.

<sup>†</sup>Cost per patient applied to the prevalence of diagnosed adult patients with ADHD.

<sup>‡</sup>Includes costs associated with the diagnosis and the first-year post-diagnosis.

economic burden of ADHD reported a large variability across countries possibly associated with differences in healthcare systems, resource utilization, cost components, populations, and data sources (7). Therefore, any comparisons with previous studies should be interpreted with caution.

Overall, the estimated total annual cost per adult patient diagnosed with ADHD in Spain was above previous reports ranging between \$US 831 (€536) to \$US 20,538 (€13,247) per person (7,20). Moreover, the present study included one-time costs that increased the overall burden of adult ADHD in Spain, providing a more holistic estimate of costs. However, while previous studies on the economic burden of ADHD have typically focused on only one aspect of cost (e.g., healthcare costs) (7), the present study examined the burden of adult ADHD from a multidimensional perspective, estimating costs incurred within the healthcare, social, economic, and legal domains. Particularly important for adults with ADHD, this multidimensional analysis provides a more comprehensive description of the burden and may prevent the underestimation of costs (2,7). However, it should be noted that overestimation of costs was also prevented by taking a conservative approach within the analysis (e.g., costs that could possibly be incurred by undiagnosed adults with ADHD were not quantified, such as healthcare costs derived from traffic accidents, fights, or drug consumption).

The results of previous studies that considered costs within four major domains (direct costs, indirect costs,

education system costs, and justice system costs) closely resembled those reported in the present study. Accordingly, an annual cost per person of \$US 20,538.95, of which 72% was attributed to work-related productivity costs, has been previously reported (7). Moreover, Sciberras et al (21) reported an annual cost per person of \$US 15,664 of which 81% was attributed to work-related productivity costs. Though the latter estimated costs across the lifespan, the majority of costs were associated with adulthood (21). As the results of these studies, the estimated annual cost per patient in the present study was mainly attributed to work-related productivity costs within the economic domain (i.e., costs associated with mean wage reductions compared to non-ADHD, absenteeism, and presenteeism). However, only 45% of published studies on the economic burden of ADHD have captured indirect costs (i.e., work-related productivity) (7).

On the other hand, healthcare costs have been widely studied within economic burden studies (7). In this domain, the present study estimated an annual cost of €3,395.83 (21% of the total annual costs) and a one-time cost of €4,110.88 (52% of the total one-time costs) per patient diagnosed with ADHD. The latter included all medical consultations leading to diagnosis and those of the first-year post-diagnosis follow-up, contributing to the large one-time healthcare costs. However, these costs may be compensated with an appropriate treatment, which may have an impact on costs within



other domains. Moreover, medication was estimated to be only 10% of the annual healthcare costs. This is particularly important for undiagnosed (i.e., untreated) adults, which accounts for 85% of adult patients with ADHD in Spain (4,13). In this regard, previous studies have shown that appropriate medication may reduce the risk of substance abuse (22,23), criminality (24), traffic accidents (25), and suicide attempts (26) in patients with ADHD, which may positively impact work-related productivity and other economic and/or legal issues.

However, the results of this study should be interpreted with caution given its limitations. First of all, the estimated burden of adult ADHD applies specifically to Spain and is therefore not representative of other countries. Within the healthcare domain, the large variability reported for the management of ADHD across regions of Spain may infer a large variability of costs as well. However, the present study did not include an interregion analysis of costs, which should be considered in future studies. Notwithstanding, a reasonable range for the consumption of healthcare resources was included in the sensitivity analysis to account for this variability. Moreover, healthcare costs incurred were mainly associated with ADHD follow-up and treatment and as such were only applied to adult patients with an ADHD diagnosis (0.5%) (12) for the estimation of total costs. Therefore, total costs incurred by adults with ADHD who are yet to be diagnosed and treated were underestimated, as the healthcare domain was not accounted for in these patients. Accordingly, future studies are encouraged to estimate the burden of adult ADHD before and after diagnosis, as it was not possible in the present study given the lack of scientific literature on the matter. Moreover, future studies should consider ADHD as a lifespan disorder in which any action taken during initial stages may drastically affect the course of the disorder and its burden (8).

## Conclusions

The present study highlights the large burden that adult ADHD poses on the healthcare system and society at large. In contrast to childhood ADHD, symptoms in adulthood result in very serious consequences for the patients and society at large. The impact of ADHD encompasses almost every aspect of adult life, including social (e.g., substance abuse), work-related (e.g., productivity loss), and legal aspects (e.g., criminality). This is particularly important for undiagnosed patients with ADHD as appropriate treatments have shown positive results in these areas and may therefore reduce its associated socioeconomic burden. Accordingly, strategies that promote an early diagnosis and treatment should be implemented. The results of the present study can be used to inform policy and practice to help reduce the large burden of adult ADHD.

## Acknowledgments

The authors thank Alexandra Ivanova from Vivactis Weber for the medical writing support. Medical writing support was funded by Takeda.

## Disclosures

**Conflicts of interest:** FG declares no conflicts of interest. JAA, JB, MC, M Morales, and CM received consulting fees from Takeda as members of the Advisory Board. M Merino, PMH, and TML declare that they are employees of Vivactis Weber, an independent company that has received fees from Takeda for carrying out this study. JB received research grants and served as consultant, advisor, or speaker within the last 3 years for: AB-Biotics, Acadia Pharmaceuticals, Alkermes, Angelini, Ambrosetti-Angelini, Biogen, Casen Recordati, D&A Pharma, Exeltis, Gilead, Indivior, GW Pharmaceuticals, Janssen-Cilag, Jazz Pharmaceuticals, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sage Therapeutics, Servier, Shire, Takeda. In addition, JB received research funding from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness—Centro de Investigación Biomedica en Red area de Salud Mental (CIBERSAM), and Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Health. MC declares that the ADHD Program of the Department of Psychiatry, Hospital Universitari Vall d'Hebron, received unrestricted educational and research support from Eli Lilly and Co., Janssen-Cilag, Shire/Takeda, Rovi, Psious, and Laboratorios Rubió in the past two years. Moreover, MC received travel awards from Shire for participating in psychiatric meetings and acted as a consultant for Takeda.

**Financial support:** This study and the open access fee were funded by Takeda Farmaceutica España S.A.

**Data availability:** The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Ethics approval:** Not applicable.

**Consent:** Not applicable.

**Author contributions:** M Merino, PMH, and TML contributed to the study design, data collection, analysis, and interpretation. JAA, JB, MC, FG, M Morales, and CM contributed as members of the Advisory Board that provided expert appraisal for the study, including the economic model design, data collection and interpretation, and a critical review of the manuscript draft for important intellectual content. TML developed the original draft of the manuscript. M Merino and PMH critically revised the original draft. All authors approved the final submitted version of the manuscript.

## References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
2. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56(1):14-34. [CrossRef PubMed](#)
3. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-365. [Online CrossRef PubMed](#)
4. Fayyad J, Sampson NA, Hwang I, et al; WHO World Mental Health Survey Collaborators. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017; 9(1):47-65. [Online CrossRef PubMed](#)
5. Holst Y, Thorell LB. Functional impairments among adults with ADHD: a comparison with adults with other psychiatric disorders and links to executive deficits. *Appl Neuropsychol Adult*. 2020;27(3):243-255. [Online CrossRef PubMed](#)
6. Chhibber A, Watanabe AH, Chaisai C, Veettil S, Chaiyakunapruk N. PMH20 economic burden of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a global systematic review. *Value Health*. 2020;23:S203. [Online CrossRef](#)



7. Chhibber A, Watanabe AH, Chaisai C, Veettil SK, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(4):399-420. [CrossRef PubMed](#)
8. Franke B, Michelini G, Asherson P, et al. Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(10):1059-1088. [Online CrossRef PubMed](#)
9. Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(3):PCC.13r01600. [CrossRef PubMed](#)
10. Du Rietz E, Jangmo A, Kuja-Halkola R, et al. Trajectories of healthcare utilization and costs of psychiatric and somatic multimorbidity in adults with childhood ADHD: a prospective register-based study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020 Sep;61(9):959-968. [CrossRef PubMed](#)
11. Quintero J, Ramos-Quiroga JA, Sebastián JS, et al. Health care and societal costs of the management of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain: a descriptive analysis. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):40. [Online CrossRef PubMed](#)
12. Ramos-Quiroga JA, Targhetta M, Gasche D, Rubio M, Perulero N. PND71 epidemiology of attention deficit hyperactivity disorders in Spain based on real-world data. *Value Health*. 2019;22:S750. [Online CrossRef](#)
13. Instituto Nacional de Estadística. Estadística Continua de Población. Datos provisionales a 1 de enero de 2019. [Internet]. INE Instituto Nacional de Estadística 2019. [Online](#). Accessed October 2023.
14. Ramos-Quiroga JA, Tang JP, Solozabal M, Prado AD, Miñarro C, Callejo-Velasco D. PND124 a real-world data study to analyse the pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in Spain. *Value Health*. 2019;22:S760. [Online CrossRef](#)
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Elvanse. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online](#). Accessed October 2023.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medikinet. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online](#). Accessed October 2023.
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Strattera. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Online](#). Accessed October 2023.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOTPLUS [Internet]. BOTPLUS 2020 [Online](#). Accessed October 2023.
19. Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo. Base 2016. Medias anuales. Índices nacionales: general y de grupos ECOICOP [Online](#). Accessed October 2023.
20. Shemilt I, James T, Marcello M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy*. 2010;6(1):51-59. [Online CrossRef](#)
21. Sciberras E, Streatfeild J, Ceccato T, et al. Social and economic costs of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *J Atten Disord*. 2020;108705472096182 [Online PubMed](#)
22. Quinn PD, Chang Z, Hur K, et al. ADHD medication and substance-related problems. *Am J Psychiatry*. 2017;174(9):877-885. [Online CrossRef PubMed](#)
23. Chang Z, Lichtenstein P, Halldner L, et al. Stimulant ADHD medication and risk for substance abuse. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(8):878-885. [Online CrossRef PubMed](#)
24. Lichtenstein P, Larsson H, Zetterqvist J, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med*. 2013;368(8):776. [Online PubMed](#)
25. Chang Z, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Sjölander A, Larsson H. Serious transport accidents in adults with ADHD, and the effect of medication: a population based study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):319-325. [Online CrossRef PubMed](#)
26. Chen Q, Sjölander A, Runeson B, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Drug treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behaviour: register based study. *BMJ*. 2014;348(jun18 18):g3769. [Online CrossRef PubMed](#)
27. Caci H, Asherson P, Donfrancesco R, et al. Daily life impairments associated with childhood/adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder as recalled by adults: results from the European Lifetime Impairment Survey. *CNS Spectr*. 2015;20(2):112-121. [CrossRef PubMed](#)
28. Able SL, Haynes V, Hong J. Diagnosis, treatment, and burden of illness among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Europe. *Pragmat Obs Res*. 2014;5:21-33. [Online CrossRef PubMed](#)
29. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Consulta Interactiva del SNS. Registro de Actividad de Atención Especializada RAE-CMBD. Coste medio APR. 2017. Públicos-SNS. Categoría CSS CIE10 244-Otras lesiones y afecciones debidas a causas externas. [Internet]. Portal Estadístico 2020 [Online](#) (Accessed October 2023)
30. Mosquera Nogueira J, Rodríguez-Míguez E. Intangible costs of alcohol dependence from the perspective of patients and their relatives: a contingent valuation study. *Adicciones*. 2018;30(2):111-122. [CrossRef PubMed](#)
31. Trapero-Bertran M, Leidl R, Muñoz C, et al. Estimates of costs for modelling return on investment from smoking cessation interventions. *Addiction* [Internet] 2018 [cited 2020 Aug 19];113(Suppl 1):32-41. [Online CrossRef](#)
32. Piñeiro-Dieguez B, Balanzá-Martínez V, García-García P, Soler-López B; CAT Study Group. Psychiatric comorbidity at the time of diagnosis in adults with ADHD: the CAT Study. *J Atten Disord*. 2016;20(12):1066-1075. [CrossRef PubMed](#)
33. Oliva J, Rivera B. Los costes sociales del consumo de drogas ilegales en la Comunidad de Galicia. *Presupuesto y Gasto Público*. 2006;44:105-131. [Online](#). Accessed October 2023.
34. Herranz Ramia Abogados. ¿Cuánto cuesta un divorcio actualmente en España? 2020. [Internet]. Herranz Ramia 2018 [Online](#). Accessed October 2023.
35. Brod M, Pohlman B, Lasser R, Hodgkins P. Comparison of the burden of illness for adults with ADHD across seven countries: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):47. [CrossRef PubMed](#)
36. Johnson SM. The practice of emotionally focused couple therapy: creating connection. Routledge; 2019. [CrossRef](#)
37. Ljung T, Chen Q, Lichtenstein P, Larsson H. Common etiological factors of attention-deficit/hyperactivity disorder and suicidal behavior: a population-based study in Sweden. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(8):958-964. [CrossRef PubMed](#)
38. Alfonso-Sánchez JL, Martín-Moreno JM, Martínez IM, Martínez AA. Epidemiological study and cost analysis of suicide in Spain: over 100 years of evolution. *Arch Suicide Res*. 2020;24(sup2):S356-S369. [CrossRef PubMed](#)
39. Hartge J, Toledo P. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and its comorbid mental disorders: an evaluation of their labor market outcomes. *J Ment Health Policy Econ*. 2018;21(3):105-121. [PubMed](#)
40. Instituto Nacional de Estadística. Encuestas de estructura salarial. Ganancia media anual por trabajador. [Internet]. INE2017 [Online](#). Accessed October 2023.
41. Daley D, Jacobsen RH, Lange AM, Sørensen A, Walldorf J. The economic burden of adult attention deficit hyperactivity disorder: a sibling comparison cost analysis. *Eur Psychiatry*. 2019;61:41-48. [Online CrossRef PubMed](#)



42. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Anual de Estructura Salarial 2016. [Online](#). Accessed October 2023.
43. Blasco de Luna FJ, Barceló Larran D, Blázquez Agudo EM, et al. VIII Informe Adecco sobre absentismo. [Internet] The Adecco Group Institute; 2019, Available from [Online](#). Accessed August 21, 2020.
44. de España B. Encuesta Financiera de las Familias (EFF) 2017: métodos, resultados y cambios desde 2014 [Internet]. Banco de España; 2020 [Online](#). Accessed October 2023.
45. Multas y accidentes de tráfico, ¿cuáles son las causas principales? [Online](#). Accessed October 2023.
46. Barkley RA, Murphy KR, Dupaul GI, Bush T. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(5):655-672. [CrossRef PubMed](#)
47. BOE núm. 85. Ley 6/2014, de 7 de abril, por la que se modifica el texto articulado de la Ley sobre Tráfico, Circulación de Vehículos a Motor y Seguridad Vial, aprobado por el Real Decreto Legislativo 339/1990, de 2 de marzo. [Online](#)
48. Inspección Técnica de Vehículos. Cómo recuperar los puntos del carnet de conducir [Internet]. ITV.com.es 2018 [Online](#). Accessed October 2023.
49. Arpem. El precio medio de un seguro de coche en España fue de 479€ en 2019 [Online](#). Accessed October 2023
50. Acierto. El historial de siniestralidad del conductor, ¿qué es? [Online](#). Accessed October 2023.
51. Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: a controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(4):524-540. [Online CrossRef PubMed](#)
52. Mannuzza S, Klein RG, Moulton JL III. Lifetime criminality among boys with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective follow-up study into adulthood using official arrest records. *Psychiatry Res.* 2008;160(3):237-246. [Online CrossRef PubMed](#)
53. Francisco Sevilla Cáceres. ¿Cuanto tengo que pagarle a mi abogado? [Online](#). Accessed October 2023.
54. Aebi MF, Tiago MM. SPACE I - 2019 - Council of Europe Annual Penal Statistics: Prison populations. [Internet] Council of Europe; 2020, Available from [Online](#). Accessed August 21, 2020.

# Scompenso cardiaco e impatto economico: un'analisi nella reale pratica clinica in Italia

Melania Dovizio, Melania Leogrande, Luca Degli Esposti

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

## Heart failure and economic impact: an analysis in real clinical practice in Italy

**Introduction:** Heart failure (HF) affects 1% of subjects aged 45-55 and over 10% of subjects aged  $\geq 80$  and in Italy represents the third leading cause of hospitalization.

**Objective:** To analyse the clinical and economic burden of HF in the Italian real clinical practice.

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on the administrative databases of healthcare institutions for 4.2 million health-assisted residents. Between January 2012 and March 2021, patients with a hospital discharge diagnosis for HF were included. Among healthcare utilization and costs, treatments, hospitalizations, and specialist services were evaluated. The HF group was compared with a population without HF (no-HF) similar for age, sex distribution, and cardiovascular risk factors.

**Results:** The same number of patients with (N = 74,085) and without HF (N = 74,085) was included. A profile of cardiovascular comorbidities emerged in the HF group, mainly hypertension (88.6%), cardiovascular disease (61.3%) and diabetes (32.1%). Hospitalizations from any cause were 635.6 vs 429.8/1,000 person-year in the HF vs no-HF group. At one-year follow-up, all-cause mortality was 24.9% in HF patients and 8.4% in no-HF. Resource utilization/patient was respectively  $26.8 \pm 15.9$  vs  $17.1 \pm 12.5$  for medications,  $0.8 \pm 1.2$  vs  $0.3 \pm 0.8$  for hospitalizations, and  $9.4 \pm 12.6$  vs  $6.5 \pm 9.8$  for specialist services. This resource utilization resulted in significantly higher total healthcare costs in the HF group vs no-HF group (€ 5,910 vs € 3,574,  $p < 0.001$ ), mainly related to hospitalizations (€ 3,702 vs € 1,958).

**Conclusions:** HF patients show a significantly higher clinical and economic burden than no-HF, with total healthcare costs being about 1.7 times the costs of the no-HF group.

**Keywords:** Cardiovascular comorbidities, Healthcare costs, Heart failure, Hospitalizations

## Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è caratterizzato da una disfunzione ventricolare che porta a una ridotta gittata cardiaca e alla comparsa di manifestazioni cliniche quali dispnea, edema degli arti inferiori, astenia, affaticamento e debolezza (1). A livello mondiale, tale patologia colpisce il 2-3% della popolazione, con numeri sensibilmente maggiori negli anziani e un'incidenza che raddoppia per ogni decade a partire dai 45 anni (2).

In Italia lo SC rappresenta la terza causa di ospedalizzazione nella popolazione generale, ma è la prima nei soggetti di oltre 65 anni; inoltre, lo SC si associa a una mortalità

intraospedaliera del 5-7% (3). Le recenti Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccomandano che il percorso diagnostico e terapeutico del paziente con SC debba prevedere un approccio multidisciplinare con il contributo di figure quali cardiologo, infermiere con competenze avanzate in SC, medico internista/geriatra, medico di medicina generale, specialista di cure palliative e medicina riabilitativa, psicologo e caregiver per assistenza sociale/domiciliare (4).

Lo SC rappresenta un'importante emergenza di salute a livello mondiale e una sfida aperta per i sistemi sanitari in ragione dell'elevato impegno di risorse e dei relativi costi (5-9). Come sottolineato dalle più recenti Linee Guida pubblicate nel 2021 dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) (10) e dal successivo aggiornamento del 2023 (11), i pazienti con SC vanno spesso incontro a episodi di esacerbazione e presentano con elevata frequenza diverse comorbidità cardiovascolari e non cardiovascolari. Tra le prime, quelle più frequenti sono ipertensione arteriosa, malattia coronarica, malattia ischemica periferica e cerebrovascolare, aritmie e cardiopatia valvolare, mentre tra le patologie non cardiovascolari spesso associate a SC rientrano quelle respiratorie come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), quelle endocrine (disfunzioni tiroidee, diabete mellito) e quelle emopoietiche

**Received:** December 22, 2023

**Accepted:** February 28, 2024

**Published online:** April 22, 2024

**This article includes supplementary materials.**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Luca Degli Esposti

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



e l'insufficienza renale (12-15). Questo complesso stato clinico comporta la necessità di ricoveri ospedalieri multipli, soprattutto oltre i 65 anni d'età (16,17). Inoltre, lo SC è una condizione clinica caratterizzata da un alto tasso di mortalità che, come stimato dal registro dell'European Society of Cardiology Heart Failure, risulterebbe del 23,6% per i pazienti ospedalizzati e durante il primo anno di follow-up (18).

Lo SC si ripercuote significativamente anche sullo stato psicologico dell'individuo, che si traduce in una compromissione significativa della qualità della vita e nella necessità di assistenza di operatori sanitari o caregiver. Diverse evidenze hanno indicato come l'ottimizzazione della terapia per lo SC, l'educazione all'aderenza ai farmaci e la gestione domiciliare dei trattamenti quotidiani senza il supporto continuo dei caregiver possano rappresentare degli obiettivi cardine da conseguire per ridurre il numero di ospedalizzazioni con i relativi costi per il SSN e auspicabilmente anche la mortalità.

La presente analisi condotta in un contesto di reale pratica clinica ha la finalità di analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione con SC in Italia e il tasso di ospedalizzazioni e mortalità con il relativo burden economico a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

## Metodi

### Fonte dei dati

È stata condotta un'analisi retrospettiva integrando i database amministrativi di un pool di enti sanitari italiani geograficamente distribuiti sul territorio nazionale equivalenti a quasi 4,2 milioni di residenti. I dati sono stati estratti dai seguenti database: (i) archivio anagrafe assistibili, per le caratteristiche demografiche (sex, età) e l'eventuale data di decesso; (ii) database dell'assistenza farmaceutica territoriale, per le informazioni sui medicinali in regime di rimborsabilità da parte del SSN, identificati mediante il codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC), sul numero di confezioni, sul numero di unità per confezione, sul costo unitario per confezione e sulla data di prescrizione; (iii) database delle "schede di dimissione ospedaliera", per le ricerche delle diagnosi principali e accessorie, codificate secondo il codice ICD-9-CM (International Classification of Diseases, IX Revisione, Clinical Modification) e la data di diagnosi; (iv) database delle prestazioni specialistiche ambulatoriali, per i dati sull'erogazione di visite specialistiche ed esami diagnostici (data, tipo, costo dell'attività); (v) archivio delle esenzioni per patologia, che riporta i codici delle esenzioni assegnate ai pazienti sulla base di patologie diagnosticate e la data di esenzione.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (GDPR 2016/679), ai soggetti incaricati del trattamento dei dati non è stata fornita alcuna informazione che consentisse di risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. Tutti i risultati comprendono solo ed esclusivamente dati aggregati mai riconducibili al singolo assistito. Ad ogni paziente incluso è stato assegnato un codice univoco anonimo al fine di collegare le informazioni contenute nei diversi database mediante data-linkage. Sulla base dell'attuale normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali, il protocollo

dell'analisi è stato sottomesso ai comitati etici locali degli enti sanitari coinvolti e approvato da essi.

### Identificazione della popolazione con scompenso cardiaco

*Criteri di inclusione e di esclusione.* Tra gennaio 2012 e marzo 2021, sono stati inclusi pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) con almeno una diagnosi di dimissione ospedaliera di primo e secondo livello per SC identificata mediante codice ICD-9-CM 428. La data del primo ricovero ospedaliero per SC è stata considerata come data-indice e l'analisi ha compreso tutto l'intervallo di dati disponibili precedente e successivo alla data-indice, purché non inferiore a un anno, vale a dire periodo di caratterizzazione e di follow-up, rispettivamente. I pazienti senza inclusione continua nel corso del periodo di osservazione (per esempio, per trasferimento a un'altra regione) sono stati esclusi dall'analisi.

*Caratteristiche demografiche e cliniche.* Per la popolazione inclusa nello studio, sono state raccolte le caratteristiche al baseline. Le variabili demografiche erano l'età alla data-indice, le fasce d'età (18-24 anni, 25-34 anni, 35-44 anni, 45-54 anni, 55-64 anni, 65-74 anni, 75-84 anni,  $\geq 85$  anni) e la distribuzione dei sessi, espressa come percentuale di maschi. Il profilo clinico dei pazienti è stato esaminato mediante il Charlson Comorbidity Index (CCI), uno score aspecifico per valutare la mortalità a 10 anni sulla base del "peso" di 19 malattie concomitanti (19). Nella presente analisi, tuttavia, è stata utilizzata una versione adattata del CCI, escludendo dal calcolo le patologie cardiovascolari, vale a dire infarto miocardico, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare e malattia vascolare periferica. Inoltre, per descrivere lo status clinico del paziente sulla base delle comorbidità più frequentemente associate allo SC (13,14), durante tutto il periodo di caratterizzazione sono state ricercate le seguenti diagnosi: ipertensione, diabete mellito, malattie cardiovascolari, iperlipidemia, BPCO, apnea ostruttiva del sonno e apnea centrale del sonno, malattia renale cronica (MRC), anemia, malattie della tiroide, depressione, osteoartrite e osteoporosi. L'elenco dettagliato delle comorbidità analizzate nei pazienti con SC durante il periodo di caratterizzazione e i codici utilizzati come proxy di diagnosi sono riportati nella Tabella S1 del materiale supplementare. Durante il follow-up, i tassi di ospedalizzazione sono stati stimati per anno per persona, in termini di ricoveri da tutte le cause (ordinari e in day hospital) e di ricoveri da causa cardiovascolare (ordinari e in day hospital). Inoltre, il tasso di mortalità è stato stimato durante il ricovero indice e durante il primo anno di follow-up e riportato come percentuale di pazienti deceduti.

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

L'utilizzo di risorse sanitarie per paziente vivo al primo anno di follow-up ha preso in esame il numero di prescrizioni di farmaci, il numero di ricoveri ospedalieri (ordinari e in day hospital) e il numero di prestazioni specialistiche ambulatoriali (esami di laboratorio, visite specialistiche, procedure diagnostiche). I costi diretti totali medi sostenuti dal SSN sono stati calcolati tenendo conto delle voci di spesa citate sopra.

### Analisi statistica

È stata condotta un'analisi statistica descrittiva. Le variabili continue sono presentate come media  $\pm$  deviazione standard (DS), mentre quelle categoriche come numeri e percentuali.

Al fine di avere un gruppo di controllo, sono stati selezionati pazienti senza SC, comparabili per età, sesso e patologie cardiovascolari, metaboliche e renali (in termini di frequenza di ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, iperlipidemia e MRC). Su tale coorte sono state esaminate, per l'anno 2019, le stesse variabili della popolazione con SC, vale a dire i tassi di ospedalizzazione e di mortalità, l'utilizzo complessivo delle risorse sanitarie e i costi. Per l'analisi dei costi, i valori anomali (quelli che superavano di 3 volte la deviazione standard rispetto alla media) sono stati esclusi. Le variabili categoriche sono state analizzate con il test chi-quadrato. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo e tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

### Risultati

#### Caratteristiche demografiche e cliniche nei pazienti con e senza SC

Il campione di 4.166.287 assistiti afferenti agli enti partecipanti all'analisi presentava caratteristiche demografiche in termini di distribuzione dei sessi e delle fasce d'età del tutto comparabili con i dati nazionali dell'ISTAT riferiti allo stesso periodo, vale a dire al 1° gennaio 2019 (Tab. S2 del materiale supplementare); pertanto, la rappresentatività del campione in analisi può considerarsi adeguata.

Da tale campione, sono stati poi identificati 99.933 pazienti (2,4%) con un ricovero per SC; di questi, sono stati inclusi 74.085 pazienti con almeno 12 mesi di dati disponibili. La popolazione di controllo è stata selezionata per avere la stessa numerosità, vale a dire 74.085 soggetti senza SC comparabili per variabili demografiche e comorbidità cardiovascolari.

La Tabella 1 riporta le caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti con SC e senza SC. Lo SC è stato identificato come diagnosi primaria o secondaria nel 48,4% e nel 51,6% dei pazienti, rispettivamente. Si sono osservate una distribuzione simile dei sessi, un'età tendenzialmente avanzata, in media di 79 anni e una netta preponderanza di anziani, con l'89,6% dei pazienti con SC nelle fasce over 65 anni. Il profilo clinico era gravato da un importante tasso di comorbidità associate al rischio cardiovascolare, soprattutto ipertensione (88,6% dei pazienti con SC), diabete (32,1%) e insufficienza renale cronica (30,4%).

#### Tassi di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti con e senza SC

I tassi di ospedalizzazione osservati nei pazienti con SC nel follow-up, data-indice esclusa, erano circa 1,5 volte superiori rispetto ai controlli (Tab. 2). Di 74.085 pazienti inclusi, 7.562 (10,2%) erano deceduti durante il ricovero indice e, dei restanti sopravvissuti, circa un quarto (16.549 su 66.523,

**TABELLA 1** - Caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti con SC e senza SC

	SC (N = 74.085)	No-SC (N = 74.085)
Sesso maschile, n (%)	36.800 (49,7%)	36.800 (49,7%)
Età (anni), media $\pm$ DS	79,3 $\pm$ 11,3	78,9 $\pm$ 11,4
Gruppi d'età, n (%)		
18-24 anni	57 (0,1%)	57 (0,1%)
25-34 anni	142 (0,2%)	142 (0,2%)
35-44 anni	472 (0,6%)	472 (0,6%)
45-54 anni	1.969 (2,7%)	1.969 (2,7%)
55-64 anni	5.247 (7,1%)	5.247 (7,1%)
65-74 anni	12.560 (17,0%)	12.560 (17,0%)
75-84 anni	26.259 (35,4%)	26.259 (35,4%)
$\geq$ 85 anni	27.379 (37,0%)	27.379 (37,0%)
CCI*, media $\pm$ DS	1,5 $\pm$ 1,5	0,9 $\pm$ 1,1
CCI = 0, n (%)	16.664 (22,5%)	31.778 (42,9%)
CCI = 1, n (%)	25.912 (35,0%)	25.635 (34,6%)
CCI $\geq$ 2, n (%)	31.509 (42,5%)	16.672 (22,5%)
Follow-up (anni), media $\pm$ DS	2,3 $\pm$ 2,4	–
Diagnosi primaria di SC, n (%)	35.878 (48,8%)	–
Diagnosi secondaria di SC, n (%)	38.207 (51,6%)	–
Profilo di comorbidità, n (%)		
Comorbidità cardiovascolari		
Ipertensione	65.672 (88,6%)	65.672 (88,6%)
Diabete mellito	23.797 (32,1%)	23.797 (32,1%)
Malattie cardiovascolari	45.425 (61,3%)	45.425 (61,3%)
Iperlipidemia	28.503 (38,5%)	28.503 (38,5%)
MRC	22.498 (30,4%)	22.498 (30,4%)
BPCO	25.600 (34,6%)	13.411 (18,1%)
Apnea ostruttiva del sonno e apnea centrale del sonno	295 (0,4%)	223 (0,3%)
Anemia	10.466 (14,1%)	7.768 (10,5%)
Malattie della tiroide	8.968 (12,1%)	8.750 (11,8%)
Depressione	13.660 (18,4%)	12.509 (16,9%)
Osteoartrite e osteoporosi	3.493 (4,7%)	4.684 (6,3%)

\*Nota: per il calcolo del CCI sono state escluse le seguenti comorbidità cardiovascolari: infarto miocardico, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, malattia vascolare periferica.

Abbreviazioni: BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; CCI, Charlson Comorbidity Index; MRC, malattia renale cronica.

corrispondenti al 24,9%) decedeva entro il primo anno di follow-up.

#### Analisi dei consumi e dei costi sanitari

Al primo anno di follow-up nella coorte con SC, i consumi medi erano di 26,8 prescrizioni di farmaci, 0,8 ricoveri e 9,4



**TABELLA 2** - Tasso di ospedalizzazioni e mortalità per tutte le cause nei pazienti con SC e senza SC

	Pazienti con SC		Pazienti senza SC
	Periodo di caratterizzazione	Periodo di follow-up	Anno 2019
<b>Ricoveri ospedalieri</b>			
Tasso di ricoveri ospedalieri da tutte le cause (per 1.000 persone/anno)	342,8 [340,8-344,9]	635,6 [631,8-639,3]	429,8 [425,0-434,6]
Tasso di ricoveri ospedalieri da cause cardiovascolari (per 1.000 persone/anno)	135,9 [134,6-137,2]	309,3 [306,7-312,0]	217,0 [213,6-220,5]
Tasso di ricoveri ospedalieri per SC (per 1.000 persone/anno)	–	206,5 [204,3-208,6]	–
<b>Mortalità</b>			
Mortalità per tutte le cause (% durante il ricovero indice per SC)	–	10,2%	–
Mortalità per tutte le cause (% nei primi 12 mesi di follow-up)	–	24,9%	8,4%

**TABELLA 3** - Consumi di risorse sanitarie per paziente vivo per anno nei pazienti con SC e senza SC

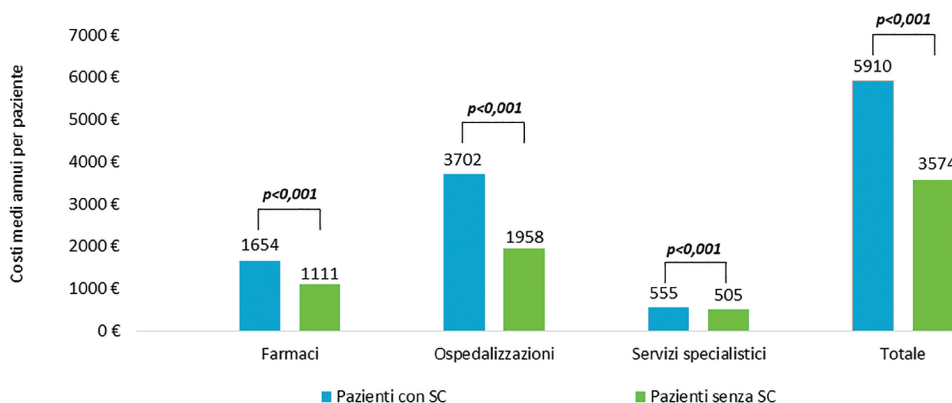
Numero per anno per paziente (media ± DS)	Pazienti con SC		Pazienti senza SC
	Primo anno del periodo di caratterizzazione	Primo anno di follow-up (N = 49.974)	Anno 2019 (N = 67.916)
Prescrizioni di farmaci	21,5 ± 14,8	26,8 ± 15,9	17,1 ± 12,5
Ricoveri ospedalieri (ordinari e day hospital)	0,5 ± 1,0	0,8 ± 1,2	0,3 ± 0,8
Prestazioni specialistiche	7,4 ± 11,1	9,4 ± 12,6	6,5 ± 9,8

servizi specialistici per paziente vivo. Per ciascuna delle voci i consumi medi annui per paziente vivo erano più elevati nei pazienti con SC che in quelli senza SC (Tab. 3).

Come mostrato nella Figura 1, i costi sanitari totali erano significativamente maggiori nei pazienti con SC rispetto a quelli senza SC (SC vs no-SC: 5.910 € vs 3.574 €, p < 0,001); i ricoveri ospedalieri rappresentavano la voce di spesa più impattante (SC vs no-SC: 3.702 € vs 1.958 €, p < 0,001).

Anche se con costi globali e per singole voci di spesa tendenzialmente ridotti, l'analisi comparativa tra i pazienti con e senza SC nel secondo e nel terzo anno di follow-up ha mostrato un andamento paragonabile a quella del primo anno di follow-up (Fig. 2).

La Figura 3 riporta l'analisi dei costi medi per paziente vivo al primo anno di follow-up nel gruppo SC, dopo stratificazione dei farmaci tra cardiovascolari e non cardiovascolari, e dei costi per le ospedalizzazioni da causa cardiovascolare e non cardiovascolare. Dall'analisi si evince che le spese per farmaci non cardiovascolari erano superiori a quelle per farmaci cardiovascolari (rispettivamente: 997 € vs 657 €, p < 0,001); analogamente, le spese per i ricoveri da cause non cardiovascolari erano superiori a quelle per i ricoveri da causa cardiovascolare (rispettivamente: 2.303 € vs 1.399 €, p < 0,001).

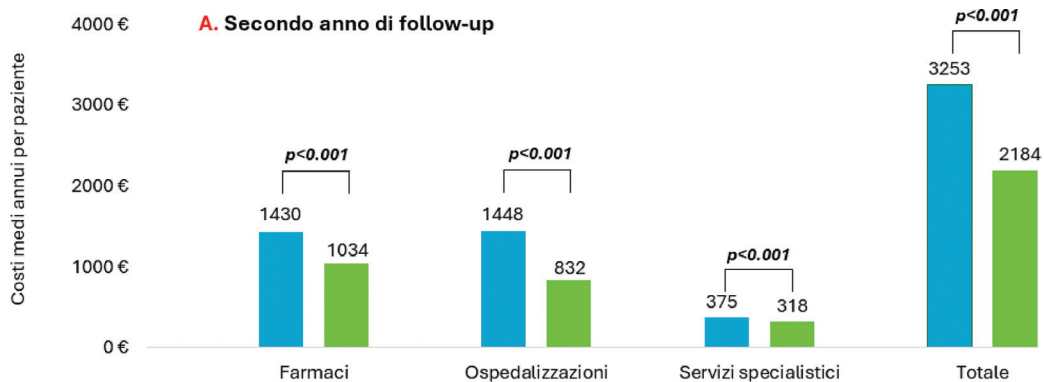


**FIGURE 1** - Costi sanitari annui per paziente vivo per anno nei pazienti con SC e senza SC, riportati come medie (grafico), mediane, valore minimo e massimo (Tabelle in calce).

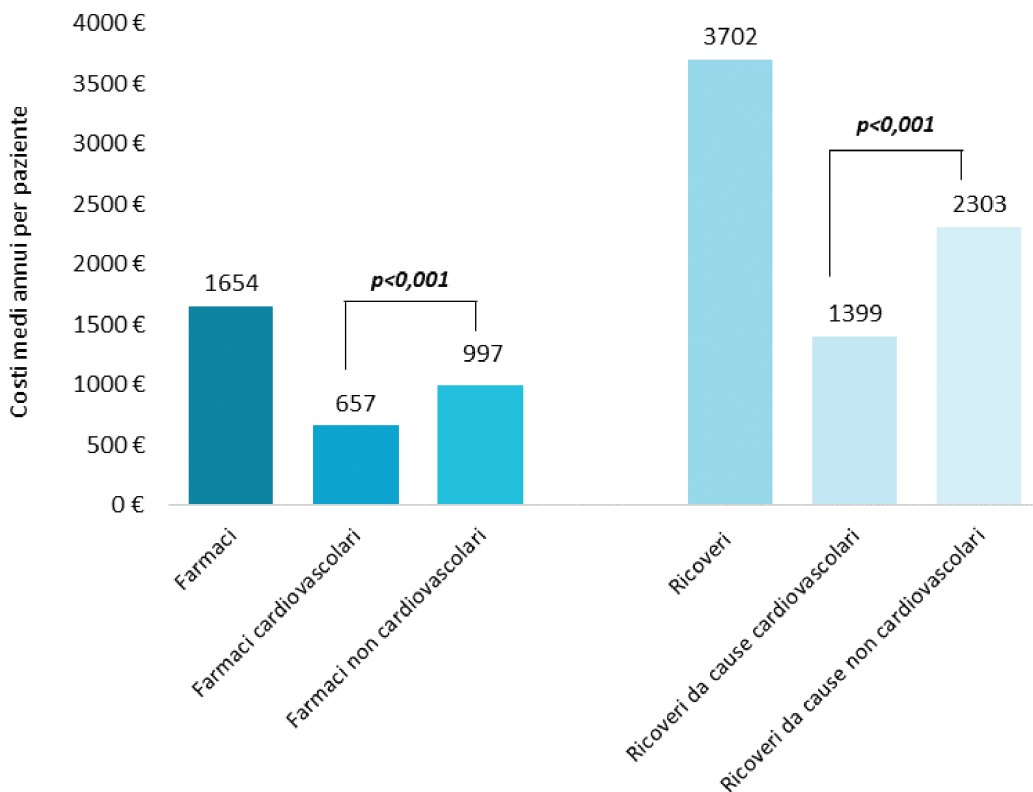
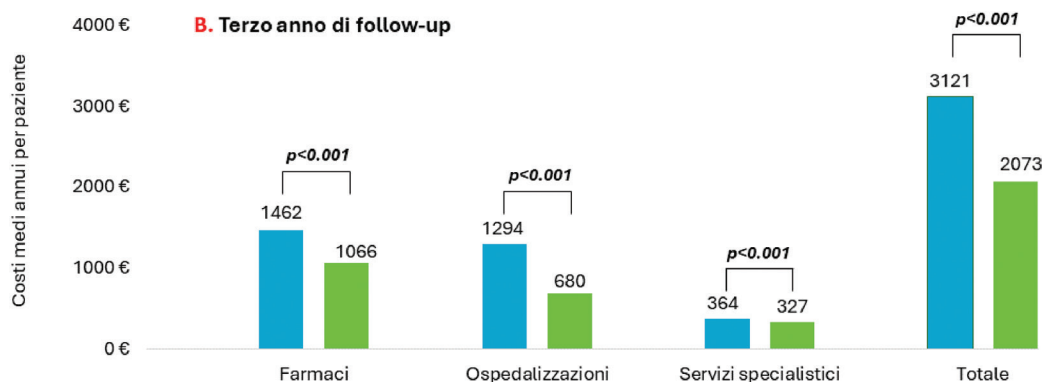
Costi annui (€) per paziente con SC (decessi e outliers esclusi, N=49.072)			
	Minimo	Massimo	Mediana
Farmaci	0	9.157	1.174
Ospedalizzazioni	0	29.795	0
Servizi specialistici	0	4.821	237
Totale	0	33.455	3.105

Costi annui (€) per paziente senza SC (decessi e outliers esclusi, N=66.726)			
	Minimo	Massimo	Mediana
Farmaci	0	7.718	615
Ospedalizzazioni	0	26.187	0
Servizi specialistici	0	4.493	187
Totale	0	30.390	1.273





**FIGURE 2** - Costi sanitari annui per paziente vivo per anno nei pazienti con SC e senza SC, al secondo (A) e al terzo anno di follow-up (B).



**FIGURE 3** - Costi sanitari medi per paziente vivo relativi ai farmaci (totali e stratificati per cardiovascolari e non cardiovascolari) e ai ricoveri ospedalieri (da tutte le cause e stratificati per cause cardiovascolari e cause non cardiovascolari).



## Discussione

Lo SC è una patologia fortemente dipendente dall'età, i cui numeri sono destinati a crescere, soprattutto nel mondo occidentale, di pari passo con il progressivo invecchiamento della popolazione (20). La presente analisi si proponeva di caratterizzare in termini demografici e clinici i pazienti con SC in un setting di reale pratica clinica italiana, focalizzandosi in particolare sui tassi di ospedalizzazione e sulla mortalità con le relative ricadute in termini di sostenibilità da parte del SSN. Da un campione rappresentativo di oltre 4 milioni di assistiti, pari a circa il 7% della popolazione italiana, 74.085 pazienti con diagnosi primaria o secondaria di SC e almeno un anno di disponibilità dei dati prima di tale diagnosi e dopo sono risultati eleggibili per lo studio. Nella popolazione campione, la frequenza dello SC si attestava intorno al 2%, dato del tutto comparabile con quanto riportato a livello mondiale (2). È stato quindi costruito un gruppo di controllo della stessa numerosità con le stesse caratteristiche demografiche e con la presenza di ipertensione, diabete, malattia cardiovascolare, dislipidemia e insufficienza renale cronica. In linea con i dati nazionali (8,21) e internazionali (2,22), la popolazione era costituita prevalentemente da anziani, con circa 9 pazienti su 10 oltre i 65 anni e un'età media vicina agli 80 anni. Tale osservazione non è sorprendente, dal momento che la prevalenza dello SC aumenta con l'età e che pazienti anziani con SC presentano molteplici comorbidità oltre allo SC di per sé (23-26).

Nella popolazione con SC inclusa, lo status clinico è stato esaminato mediante due approcci. Dapprima è stato applicato un adattamento dell'indice di Charlson (19) con l'esclusione delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari per valutare in maniera aspecifica il profilo di comorbidità che è risultato comunque più severo nei pazienti con SC rispetto al gruppo di controllo senza SC. Successivamente, è stato considerato il pattern delle condizioni concomitanti più comunemente descritte in letteratura nei soggetti con SC, vale a dire patologie cardiovascolari, respiratorie, renali, metaboliche, ematiche e psicologiche. Come atteso e concordemente con le evidenze esistenti, la popolazione con SC mostrava un profilo gravato da importanti comorbidità soprattutto cardiovascolari, quali ipertensione, diabete e insufficienza renale cronica (1,13-15).

Da tali dati emerge per i pazienti con SC un quadro di multicronicità che implica un marcato incremento dei tassi di ospedalizzazione e mortalità, come riportato anche dalle più recenti Linee Guida europee ESC (10,11). Infatti, nella presente analisi risultava come circa il 10% e il 25% dei pazienti ospedalizzati per SC decedevano durante il ricovero indice o entro il primo anno post-ricovero, rispettivamente. Questi dati erano in linea con quanto riportato dall'analisi del registro dell'European Society of Cardiology Heart Failure sui pazienti inclusi da 211 centri cardiologici distribuiti su 21 paesi europei, nel periodo 2011-2014, e che metteva in evidenza un tasso di mortalità del 23,6% nei pazienti SC ospedalizzati. Inoltre, una recente analisi monocentrica condotta in Italia su 728 pazienti ricoverati in Pronto Soccorso con una diagnosi di SC acuto ha mostrato che il tasso di mortalità era del 20% entro il primo anno di follow-up e dell'8% durante il ricovero indice (27).

La nostra analisi ha evidenziato un sensibile aumento dei costi e dei consumi sanitari a un anno dalla diagnosi di SC rispetto all'anno prima della diagnosi stessa e rispetto al

gruppo di controllo senza SC. Anche escludendo l'ospedalizzazione indice, vale a dire quella per SC in cui veniva identificata la malattia, i costi dei ricoveri erano la voce maggiormente impattante sul burden globale dello SC. Analogamente, una recente ampia revisione sistematica della letteratura condotta su 4 database elettronici (incluso MEDLINE) per la ricerca di pubblicazioni tra gennaio 2014 e marzo 2020 inerenti analisi economiche sullo SC negli Stati Uniti, ha mostrato come i costi fossero molto variabili in base alle caratteristiche del singolo paziente (profilo di comorbidità, età, frazione di eiezione), ma, in ogni caso, condizionati in massima parte dalle spese per i ricoveri ospedalieri (28).

Nell'analisi dei costi sanitari sui soli pazienti con SC dopo stratificazione tra farmaci cardiovascolari e non cardiovascolari e delle ospedalizzazioni tra causa cardiovascolare e causa non cardiovascolare, è emerso come il contesto non cardiovascolare assorbisse spese superiori per quanto riguarda sia i farmaci che le ospedalizzazioni. Tale dato, oltre a confermare la complessità clinica e il profilo di comorbidità del paziente con SC, indica come la gestione della patologia debba necessariamente fare riferimento ad approcci terapeutici e interventistici di tipo multidisciplinare, non solo cardiovascolari.

L'interpretazione dei dati della presente analisi deve tenere conto di alcune limitazioni. A fronte dei vantaggi dell'utilizzo dei database amministrativi nel fornire una "fotografia" di setting di reale pratica clinica, tali database possono risultare sprovvisti di alcune particolari informazioni cliniche sul paziente, come la severità della malattia, l'attitudine del paziente verso la terapia domiciliare o altri dati utili per identificare possibili fattori fondonici. In particolare, si deve riconoscere tra le limitazioni dell'analisi la mancanza dei dati sulla frazione di eiezione che è un parametro rilevante per stabilire tipologia e severità dello SC. Inoltre, sia le patologie concomitanti che quelle utilizzate per il calcolo del CCI sono state identificate mediante i codici per tracciare nei database la presenza di prescrizioni di farmaci e ospedalizzazioni; pertanto, non sono state rilevate le condizioni che non implicassero terapie o ricoveri. Infine, dal momento che il periodo di inclusione arrivava fino a marzo 2021, non si può escludere che i dati raccolti a partire da marzo 2020 possano essere stati condizionati dall'effetto della pandemia COVID-19, ma questo aspetto non è stato valutato nella presente analisi. È noto dalla letteratura come vi sia un link patogenetico tra SC e infezione da SARS-CoV-2 (29). Infatti, biomarcatori cardiaci anormali sono comuni nel paziente con COVID-19, probabilmente a causa del fatto che l'ingresso del virus attraverso i recettori ACE2 e che lo storm citochinico risultante dall'infezione potrebbero rappresentare un trigger per il danno cardiaco diretto, l'aumento dell'attività trombotica e la cardiomiopatia da stress (29).

## Conclusioni

Dalla presente analisi real-world in Italia, il paziente con SC emerge come un soggetto anziano e gravato da un profilo di multicronicità severo. A causa dell'invecchiamento generale della popolazione e delle previsioni di crescita dell'incidenza dello SC nei prossimi anni, la gestione di tali pazienti si presenta come un'importante emergenza sanitaria, sociale e finanziaria. L'elevato burden clinico ed economico associato allo SC deriva in massima parte dalla necessità di ricoveri

ospedalieri, spesso multipli, non solo per la malattia stessa, ma anche per le complicazioni cardiovascolari, respiratorie, renali e metaboliche concomitanti, suggerendo come interventi mirati potrebbero portare a un sensibile contenimento dei costi e dei consumi sanitari sostenuti dal SSN.

## Disclosures

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

**Financial support:** The study report was commissioned by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly. The Authors did not receive payment related to the development of the manuscript. Boehringer Ingelheim was given the opportunity to review the manuscript for medical and scientific accuracy as well as intellectual property considerations. Maria Cappuccilli PhD of CliCon provided writing and editorial support, and formatting assistance, which was contracted by Boehringer Ingelheim.

**Authors contribution:** MD: study design, conceptualization, manuscript preparation; ML: data analysis, statistical analysis; LDE: study design, conceptualization, manuscript supervision.

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

## Bibliografia

- Watson RD, Gibbs CR, Lip GY. ABC of heart failure. Clinical features and complications. *BMJ*. 2000;320(7229):236-239. [CrossRef PubMed](#)
- Coats AJS. Ageing, demographics, and heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(suppl L):L4-L7. [CrossRef PubMed](#)
- Ministero della Salute. Alleanza Italiana per le Malattie Celebro-Cardiovascolari. Scompenso Cardiaco. [Online](#). (Accessed June 2023)
- Istituto Superiore di Sanità. Scompenso cardiaco. [Online](#) (Accessed March 2024)
- Leventhal ME, Denhaerynck K, Brunner-La Rocca HP, et al. Swiss Interdisciplinary Management Programme for Heart Failure (SWIM-HF): a randomised controlled trial study of an outpatient inter-professional management programme for heart failure patients in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13171. [CrossRef PubMed](#)
- Klein S, Jiang S, Morey JR, et al. Estimated Health Care Utilization and Expenditures in Individuals With Heart Failure From the Medical Expenditure Panel Survey. *Circ Heart Fail*. 2021;14(5):e007763. [CrossRef PubMed](#)
- Ong SC, Low JZ, Yew WY, et al. Cost analysis of chronic heart failure management in Malaysia: A multi-centred retrospective study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:971592. [CrossRef PubMed](#)
- Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):402-410. [CrossRef PubMed](#)
- Perrone V, Sangiorgi D, Degli Esposti L, et al. Lo scompenso cardiaco nella ASL Barletta-Andria-Trani (BT): analisi dei trattamenti farmacologici, del consumo di risorse e relativo costo per il Servizio Sanitario Nazionale. [Heart failure in Apulia Region - Italy (Local Health Unit Barletta-Andria-Trani): analysis of the therapeutic pathways, healthcare resource consumption and related costs.]. *Recenti Prog Med*. 2019;110(1):23-32. [CrossRef PubMed](#)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. [CrossRef PubMed](#)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. [CrossRef PubMed](#)
- Harrington J, Sun JL, Fonarow GC, et al. Clinical Profile, Health Care Costs, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure With Severely Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(10):e028820. [CrossRef PubMed](#)
- van der Wal HH, van Deursen VM, van der Meer P, Voors AA. Comorbidities in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:35-66. [CrossRef PubMed](#)
- Metra M, Zacà V, Parati G, et al; Heart Failure Study Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011;12(2):76-84. [CrossRef PubMed](#)
- Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469. [CrossRef PubMed](#)
- Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669-1678. [CrossRef PubMed](#)
- Bytyçi I, Bajraktari G. Mortality in heart failure patients. *Anatol J Cardiol*. 2015;15(1):63-68. [CrossRef PubMed](#)
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status - impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-1352. [CrossRef PubMed](#)
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. [CrossRef PubMed](#)
- The Lancet. Heart failure in an ageing population. *Lancet*. 2017 Nov 22;S0140-6736(17)33039-8. [CrossRef PubMed](#)
- Maggioni A, Spandonaro F. Lo scompenso cardiaco acuto in Italia. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(S2):3-4.
- Norhammar A, Bodegard J, Vanderheyden M, et al. Prevalence, outcomes and costs of a contemporary, multinational population with heart failure. *Heart*. 2023;109(7):548-556. [CrossRef PubMed](#)
- Chiao YA, Rabinovitch PS. The Aging Heart. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a025148. [CrossRef PubMed](#)
- Guo J, Huang X, Dou L, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):391. [CrossRef PubMed](#)
- Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):418-424. [CrossRef PubMed](#)
- Nakai M, Iwanaga Y, Kanaoka K, et al. Age-dependent association of discharge heart-failure medications with clinical outcomes in a super-aged society. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113761. [CrossRef PubMed](#)
- Lombardi C, Peveri G, Cani D, et al. In-hospital and long-term mortality for acute heart failure: analysis at the time of admission to the emergency department. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2650-2661. [CrossRef PubMed](#)
- Urbich M, Globe G, Pantiri K, et al. A Systematic Review of Medical Costs Associated with Heart Failure in the USA (2014-2020). *Pharmacoeconomics*. 2020;38(11):1219-1236. [CrossRef PubMed](#)
- Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev*. 2021;26(1):1-10. [CrossRef PubMed](#)



# Dati regionali e loro ruolo nella pianificazione, nella programmazione e nel controllo a livello regionale

Irene Marzona<sup>1</sup>, Paolo Stella<sup>2</sup>, Gianluca Trifirò<sup>3</sup>, Giovanni Corrao<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dephaforum Srl, Project Management, Milano - Italy

<sup>2</sup>Regione Puglia, Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Bari - Italy

<sup>3</sup>Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Verona - Italy

<sup>4</sup>Assessorato Welfare, Regione Lombardia, Milano - Italy

## Regional administrative data and their role in planning, programming and controlling at regional level

Regional administrative data may help public administrations in organizing their information, identifying problems, defining solutions and verifying results of the actions taken.

The objective of this work is to present the discussion output of the working group (GDL) “The use of regional pharmaceutical data to facilitate health planning and outcome monitoring” which was held during the Regional Pharmaceutical Policy Forum of 2023.

The GDL focused on identifying a model for planning, programming and monitoring health resources based on the data-driven approach and on the use of already existing regional administrative data, defining some gaps and developing proposals to implement this strategy. In particular, were highlighted the needs to adopt a broader perspective that considers healthcare costs as a whole (and not, specifically, oriented towards the governance of pharmaceutical assistance), to create ad-hoc training courses focused on the use of real-world data, and, similarly to some European Countries, to move towards an open access policy (accessible data) that can be useful to improve citizens' health protection services, in compliance with the GDPR.

**Keywords:** Real-world data, Real-world evidence, Regression analysis, Regulatory affairs

## Introduzione

Il Sistema Sanitario Nazionale basa il suo funzionamento sulla raccolta di una grandissima quantità di dati al fine di poter erogare e rimborsare correttamente le prestazioni necessarie all'assistenza.

Un “*data-driven approach*”:

- fa fruttare il tesoro dei *Big data* utilizzando i dati in modo efficace nel processo decisionale. La gestione dei dati (*data management*) non viene considerata come un fattore meramente tecnico, ma come un pilastro strategico dell'attività. Un approccio data-driven consente di farsi guidare dai numeri e basarsi sui dati, per prendere decisioni informate, definite su fatti oggettivi e non su sensazioni personali;
- consente di pianificare decisioni strategiche basate sull'analisi e sull'interpretazione dei dati a disposizione dell'amministrazione regionale, con lo scopo di definire

degli obiettivi operativi di gestione. Gli stessi dati possono poi essere utilizzati nel tempo per monitorare il raggiungimento degli obiettivi strategici, individuare eventuali elementi di criticità associati e adottare le azioni correttive necessarie;

- può essere attuato, una volta individuato l'obiettivo informativo al quale si vuole rispondere, definendo in primo luogo la tipologia di dati necessari per l'analisi, successivamente il modello di aggregazione/analisi e infine gli indicatori o target oggetto di controllo dei risultati conseguiti. Inoltre, è necessario individuare a priori un set di informazioni di ritorno che siano utilizzate per la pianificazione di azioni correttive.

Nonostante il potenziale informativo che possono assicurare e la relativamente facile reperibilità degli stessi, l'utilizzo dei dati amministrativi non è tuttora sistematicamente implementato allo scopo di migliorare la programmazione sanitaria e di razionalizzare quindi le risorse.

## Obiettivo

L'obiettivo del presente lavoro è quello di presentare il risultato della discussione del Gruppo di Lavoro (GDL) “L'impiego dei dati farmaceutici regionali per favorire la programmazione sanitaria e il monitoraggio degli esiti” che si

**Received:** January 18, 2024

**Accepted:** March 30, 2024

**Published online:** April 25, 2024

## Indirizzo per la corrispondenza:

Irene Marzona

email: [i.marzona@dephaforum.it](mailto:i.marzona@dephaforum.it)



è tenuta nel corso della prima edizione del Forum Politiche Farmaceutiche Regionali (Roma, 30 e 31 marzo 2023).

L'obiettivo del Forum è stato quello di discutere il ruolo atteso delle Regioni nel governo dell'assistenza farmaceutica, attraverso le politiche regionali adottate, e come le stesse possano essere migliorate per poter consentire un accesso rapido, appropriato ed equo sul territorio ai farmaci rimborsati dal SSN (Servizio Sanitario Nazionale) e un governo complessivo della spesa.

Il Forum è stato organizzato da Dephaforum e coordinato da Giovanna Scroccaro (Regione Veneto) e Massimo Medaglia (Dephaforum). Hanno partecipato soggetti istituzionali (AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco, e referenti dei Servizi Farmaceutici Regionali), farmacisti ospedalieri e dei servizi farmaceutici territoriali, rappresentanti di farmacie di comunità, referenti di imprese farmaceutiche, rappresentanti di associazioni di pazienti e di tutela dei diritti dei cittadini ed esperti nel campo di economia, politica e legislazione sanitaria.

## Metodologia

Il presente articolo riporta le conclusioni e le proposte del GDL succitato. Il Seminario è stato così organizzato: nel corso della prima mattinata di lavori sono stati forniti alcuni spunti di riflessione sulla tematica nell'abito di una specifica relazione. Nel pomeriggio e nel corso della mattinata seguente, il Gruppo di Lavoro costituito da 29 professionisti (tra cui clinici, Responsabili di Servizi Farmaceutici Regionali, esperti in farmacoepidemiologia e statistica, giuristi con particolare specializzazione nel trattamento dei dati e rappresentanti delle aziende farmaceutiche) si è riunito e, sulla base degli spunti di riflessione, ha elaborato una serie di raccomandazioni e proposte che sono state approvate dall'intero GDL presente.

## Risultati

Il GDL si è focalizzato sull'identificazione di un modello di pianificazione, programmazione e monitoraggio delle risorse sanitarie basato sull'approccio *data-driven* e sull'utilizzo di dati amministrativi regionali già esistenti. È stata sottolineata la necessità di adottare una prospettiva più ampia, che consideri la spesa sanitaria nel suo complesso (e non, specificamente, orientata al governo dell'assistenza farmaceutica).

Nello specifico, in merito al potenziale informativo dei dati amministrativi, è stato confermato l'uso di tali dati per valutare il profilo di sicurezza (*safety*), efficacia (*effectiveness*) e costo-efficacia (*cost-effectiveness*) dei trattamenti farmacologici nella pratica corrente. È stato, per esempio, ricordato uno studio pilota effettuato sui dati amministrativi dell'Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, esteso successivamente a Regione Lombardia e Regione Sicilia, in cui si è dimostrato che l'uso dei nuovi farmaci antidiabetici orali (al posto delle sulfaniluree), in pazienti con diabete non più controllato con metformina, comporta, a fronte di un incremento della spesa farmaceutica, una sensibile riduzione delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori (1).

Grazie all'utilizzo dei dati sanitari sarebbe possibile anche:

- stimare la numerosità della popolazione *target* di un nuovo farmaco lanciato sul mercato, se è possibile individuare tale popolazione attraverso un algoritmo basato su codice esenzioni ed eventuali prestazioni traccianti;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva/aderenza a un trattamento in uso.

In Italia esiste una comunità scientifica molto attiva in merito all'utilizzo dei dati *real-world* e di banche dati amministrative in particolare, al fine di condurre analisi su uso e profilo beneficio-rischio e costo-efficacia dei farmaci (2).

## Il modello e le fonti dei dati

In merito al *data-driven approach*, il GDL ha individuato alcune aree di investimento, le fonti dei dati potenziali, le barriere e le possibili soluzioni e alcuni esempi di *best practice* a livello nazionale e internazionale.

Con riferimento al primo aspetto, è stata sottolineata la necessità di investire:

- in attività di *horizon scanning* dei bisogni (insoddisfatti) e degli investimenti necessari;
- nell'identificazione e nella quantificazione dei bisogni di salute, considerando i dati epidemiologici;
- nella misurazione del *gap* tra *real-life practice* e *best practice*, valutandone l'impatto dal punto di vista clinico ed economico;
- nella misurazione dell'impatto delle innovazioni, oltre che sui costi emergenti anche su quelli cessanti e sugli esiti, in aree non esclusivamente farmaceutiche.

Le fonti dei dati che, a oggi, sono disponibili e possono essere utilizzate, previa la necessità di rafforzarne l'interconnessione e l'interoperabilità, per raggiungere gli obiettivi di cui *supra* constano di dati amministrativi (database anagrafici, esenzioni, flussi farmaceutici, prestazioni ambulatoriali, Schede di Dimissione Ospedaliera, registri di mortalità), registri e sistemi di sorveglianza (p. es., registri Aifa, registri patologie, database MMG) e dati non strutturati sia biologici che clinici (provenienti da cartelle cliniche, immagini diagnostiche, dati di laboratorio/sequenze biomolecolari).

Tali dati potrebbero essere integrati con informazioni provenienti da altre fonti informative, tra cui il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) 2.0, flussi informativi socio-previdenziali, dati sugli stili di vita provenienti da strumenti digitali (p. es., *smartphone*) e dati strutturali, organizzativi e di attività delle aziende sanitarie (personale, volumi di attività, ecc.).

## Le barriere che impediscono un completo utilizzo dell'approccio *data-driven* e le relative proposte del Gruppo di Lavoro

### *La focalizzazione delle Regioni sul controllo della spesa e, in particolare, della spesa farmaceutica*

Il GDL ha sottolineato che è necessario superare la logica dei *silos*, prevedendo anche una modifica della normativa



vigente, ancorata alla logica dei tetti di spesa. Il superamento della logica dei *silos* non dovrebbe limitarsi alla sanità, ma alla spesa pubblica nel suo complesso, considerando l'effetto dell'investimento in sanità su altri comparti (p. es., previdenza e sociale), e al sistema economico (perdita di produttività collegata alla malattia).

Tale istanza è da tempo discussa e risulta, a parere di molti operatori del panorama sanitario, importante per le notevoli ricadute che potrebbe avere sul sistema di assistenza pubblico nel suo complesso. Tuttavia non ha ancora trovato attuazione presso i tavoli istituzionali preposti.

Un esempio di investimento che supera, almeno informalmente, la logica dei *silos* è costituito dai notevoli investimenti che il sistema pubblico ha riconosciuto per le terapie innovative dell'epatite C: in questo caso, pur non modificando i tetti di spesa, il decisore pubblico ha accettato un rilevante investimento finanziario dedicato a questi farmaci, a fronte di indubbi vantaggi sia in termini di qualità della vita (e anche di sopravvivenza) che in termini economici in altri settori del welfare.

### **La limitata interoperabilità tra banche dati e la scarsa attitudine a sviluppare un approccio di rete**

Rispetto al tema della gestione delle reti di fonti informative, il GDL ha citato due recenti esperienze che possono rappresentare esempi di *"Data Sharing Federation"*, nati dalla crescente necessità di avere a disposizione rapidamente dati e, se possibile, evidenze *real-world* su patologie in cui le evidenze sperimentali sono limitate e dall'esigenza di immettere con urgenza sul mercato soluzioni terapeutiche:

- AIFA ha programmato il finanziamento tramite i fondi di farmacovigilanza diretti del coordinamento di tre reti di ricerca per la generazione di dati *real-world* su alcune aree specifiche quali: farmaci per malattie rare, immunosoppressori nelle malattie croniche, vaccini e farmaci per Covid-19; tali progettualità sono da intendersi come il consolidamento e l'estensione di altre precedentemente finanziate, sempre con gli stessi fondi che hanno permesso la creazione di reti di dati di 16 Regioni come nel progetto VALORE, che aveva lo scopo di garantire una sorveglianza *postmarketing* dei farmaci biologici nelle malattie infiammatorie croniche (3);
- a livello europeo è stato creato nel 2022 un *network* finalizzato alla federazione di differenti tipologie di banche dati europee (DARWIN, *Data Analysis and Real-World Interrogation Network*, EU (4)), con l'obiettivo di creare una rete di interazione tra soggetti che raccolgono dati *real-world* e le *agenzie regolatorie* per rispondere a quesiti di interesse regolatorio sia da parte di EMA che dei singoli Paesi membri.

Sulla scorta delle esperienze positive riportate, il GDL auspica che il decisore pubblico, per esempio tramite il Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute, si faccia carico di stimolare un'ampia collaborazione strutturata tra tutti gli stakeholder che possono generare fonti di dati interoperabili (ASL, AIFA, ISS, Regioni), affinché tali dati possano costituire una base comune interrogabile su quesiti rilevanti per la salute pubblica.

### **La carenza di cultura e competenze sull'uso di dati *real-world* e sulla loro traduzione in evidenze**

È stata poi evidenziata la necessità di prevedere ed erogare programmi di formazione su dati ed evidenze *real-world* non solo di tipo tecnico (come valutare un Protocollo di studio *real-world*, come elaborare i dati) ma anche culturale sull'utilità che queste informazioni possono rivestire per l'attività di pianificazione, programmazione e monitoraggio/controllo (come definire un quesito coerente con gli obiettivi che si vogliono raggiungere, quali sono le fonti informative più appropriate, come leggere i limiti di uno studio basato su dati *real-world*, ecc.), anche con il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti. Il GDL ha poi suggerito che le Regioni istituiscano un Comitato Etico Regionale per gli studi osservazionali retrospettivi con dati secondari realizzati a livello regionale, composto da esperti con la formazione necessaria per la valutazione di tali studi, in quanto i singoli Comitati Etici Territoriali spesso hanno poca competenza in tal senso e ne rallentano la realizzazione.

A questo proposito è stato anche sottolineato come il coinvolgimento della popolazione, con messaggi informativi ad hoc, potrebbe aiutare a mitigare la "diffidenza" nei confronti dell'utilizzo dei dati sanitari che, se opportunamente anonimizzati, potrebbero offrire importanti informazioni per la salute di tutti i cittadini.

### **La difficoltà di conciliare la tutela della privacy con la tutela della salute e la proprietà del dato**

Il GDL ha auspicato che, analogamente ad alcuni Paesi europei, anche l'Italia si orienti verso una politica di *open access* (dati accessibili) per le analisi, che può essere utile per il miglioramento dei servizi di tutela della salute dei cittadini, sempre nel rispetto del GDPR. A questo proposito è stato ricordato che:

- esiste una differenza tra proprietà/titolarità di dati grezzi che attengono alla sfera personale dei soggetti (per i quali esiste una regolamentazione che ne tuteli la *privacy*) e la proprietà intellettuale dei dati secondari, aggregati e già elaborati per ottenere delle informazioni, i quali potrebbero costituire oggetto di una politica di *open access*;
- è stato redatto un Protocollo di Intesa tra AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ISS (Istituto Superiore di Sanità) e ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica), INMP (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e il contrasto delle malattie della povertà), CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), INAIL (Istituto Nazionale Assicurazione Infortuni sul Lavoro) INPS (Istituto Nazionale per la Previdenza Sociale) e Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome per la promozione delle migliori pratiche per l'uso etico e rigoroso dei dati sanitari in Italia ai fini della ricerca. Tale Protocollo va anche nella direzione di iniziative di collaborazione tra soggetti che "operano e trattano" dati sulla salute (*"Alleanza per la ricerca con dati sanitari"*) (cfr. *supra*).

In questo ambito sono presenti numerose aggregazioni di professionisti che stanno elaborando proposte operative in tal senso, che verranno poste all'attenzione dei decisori.

In conclusione, partendo da un approccio focalizzato sull'utilità dei dati amministrativi a supporto della programmazione sanitaria regionale, il GDL ha poi fatto una riflessione di più ampio respiro. I dati amministrativi raccolti a scopo sanitario costituiscono un'opportunità per tutto il sistema di assistenza pubblica: se opportunamente anonimizzati, linkati e trattati, tali dati possono offrire informazioni integrative utili per la programmazione e la valutazione delle ricadute degli interventi sanitari.

### Acknowledgements

Gli Autori desiderano ringraziare tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo:

V. Acciai (Ipsen), M. Altini (Regione Emilia Romagna), G. Alquati (Gilead), F. Attanasio (Regione Toscana), S. Baldanzi (Grünenthal), S. Beghin (Menarini), G. Brunitto (Regione Piemonte), F. Crescente (Daiichi-Sankyo), R. Fernandez-Baca (Seagen), G. Ghelfi (Pierre Fabre), M. Macilotti (Università degli Studi di Trento), S. Marangoni (Almirall), W. Marrocco (FIMMG), A. Messori (Regione Toscana), C. Nicora (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori), S. Palcic (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina), L. Patregnani (Regione Marche), T. Perrone (Italfarmaco), L. Poggi (Regione Piemonte), P. Ponzi (Bayer), N. Porrello (Roche), R. Rondena (Novartis), S. Sansone (Servier), G. Traversini (Biogen), S. Zito (AIFA).

Si ringraziano inoltre per il contributo alla realizzazione del Forum: M. Medaglia, G. Scroccaro e C. Jommi.

### Disclosures

**Conflict of interest:** IM, PS and GC, declare no conflict of interest; GT participated to advisory boards on topics not related to this paper and sponsored by Eli Lilly; Sanofi; Amgen; Novo Nordisk; Sobi; Gilead; Celgene; Daiichi Sankyo; he acted as scientific coordinator of the academic spin-off INSPIRE for observational studies/systematic reviews on rare diseases funded by PTC Pharmaceuticals, Kiowa Kirin, Novo Nordisk, Shonogi and Shire and on topics not related to this paper.

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

### Bibliografia

1. Palcic S, Nappi C, Sangiorgi D et al. Il sole 24ore. Sanità24. L'approccio della Asu GI per la valutazione del value-for-money delle terapie ipoglicemizzanti. I dati sanitari a supporto del processo decisionale. 12/4/2021. [Online](#) (Accessed January 2024)
2. Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The Role of European Healthcare Databases for Post-Marketing Drug Effectiveness, Safety and Value Evaluation: Where Does Italy Stand? *Drug Saf.* 2019;42(3):347-363. [CrossRef PubMed](#)
3. Trifirò G, Isgro V, Ingrassiotta Y, et al; VALORE Project Collaborators. Large-Scale Postmarketing Surveillance of Biological Drugs for Immune-Mediated Inflammatory Diseases Through an Italian Distributed Multi-Database Healthcare Network: the VALORE Project. *BioDrugs.* 2021;35(6):749-764. [CrossRef PubMed](#)
4. European Medicines Agency (EMA). Data Analysis and Real World Interrogation Network (DARWIN EU). [Online](#) (Accessed March 2024)

# Costs and benefits in patients with NYHA class III heart failure treated with CardioMEMS in Italy

Andrea Messori<sup>1</sup>, Maria Rita Romeo<sup>1,2</sup>, Valeria Fadda<sup>1,3</sup>, Francesca Collini<sup>1,4</sup>, Sabrina Trippoli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Operativo HTA, Regione Toscana, Firenze - Italy

<sup>2</sup>Ospedale del Cuore, Fondazione Monasterio, Massa - Italy

<sup>3</sup>Unità Farmaceutica, ESTAR Toscana, Firenze - Italy

<sup>4</sup>Agenzia Regionale di Sanità, Firenze - Italy; Centro Operativo HTA, Regione Toscana, Firenze - Italy

## ABSTRACT

**Background:** CardioMEMS is a device suitable for telemedicine that is currently being evaluated by the Regional Health Technology Assessment (HTA) Committee of Tuscany. Two detailed HTA reports are available in the specialized literature, the results of which need to be transferred to our regional setting. These decisions in Tuscany are made by the so-called Centro Operativo HTA.

**Aim:** To validate, with local cost-effectiveness data, the decision on CardioMEMS that will be made in the Tuscany region.

**Methods:** Two detailed international HTA reports were rearranged and adapted to our regional setting to generate a simplified analysis that could form the basis of our decision. Two willingness-to-pay (WTP) thresholds of €20,000/quality-adjusted life year (QALY) and €50,000/QALY were considered.

**Results:** Based on epidemiological and regulatory information, the target population in Tuscany for this device is 166 cases. The value-based price of CardioMEMS is estimated to be €4,332 and €16,662 at WTP thresholds of 20,000/QALY and 50,000/QALY, respectively. Its current price in Italy is €12,000.

**Conclusion:** In our region, the introduction of CardioMEMS is likely to be gradual, around 50 patients/year (or €0.60 million/year at current price). This example highlights the need to adapt the information published in the international literature to the local context in which the approval decision is made. In this context, simplified analyses are easier to apply than complex Markov models.

**Keywords:** Heart failure, MitraClip, NYHA class, Telemedicine, Value-based price

The introduction of telemedicine in cardiology raises several complex issues, particularly in terms of organization and cost-effectiveness. A typical example is CardioMEMS, a device designed to help cardiologists monitor heart failure patients with certain characteristics (namely, New York Heart Association [NYHA] class III and at least one hospitalization in the past 12 months). CardioMEMS is an interesting example of the application of telemedicine in cardiology. Thanks to the implantation of this device, these patients can be remotely monitored through daily measurements of pulmonary artery pressure; this allows for better management of these patients, since medical therapy can be more strictly individualized and cases of deterioration can be detected earlier.

As shown in the pivotal studies evaluating CardioMEMS (1,2), the main benefits experienced by patients monitored by this device include an improvement in quality of life and a reduction in hospital admissions; on the other hand, no improvement in overall survival has been demonstrated (3). Regarding the benefit in terms of reduced hospitalizations, the recent randomized MONITOR-HF study (1) reported a 44% reduction in hospitalizations over 48 months: specifically, there were 117 hospitalizations in the CardioMEMS group (equivalent to 0.381 per patient per year) vs. 212 in the control group (equivalent to 0.678 per patient per year; hazard ratio, 0.56; 95% confidence interval [CI], 0.38 to 0.84;  $p = 0.0053$ ); the mean age in the overall population was 69 years (interquartile range [IQR] 61 to 75). The absolute reduction was therefore  $0.678 - 0.381 = 0.297$  hospitalizations per patient per year, which we can round to 0.30 hospitalizations/patient over 1 year (or 1.20 hospitalizations/patient over 4 years). Although statistically significant, the absolute magnitude of this benefit is quite small, which increases the need for detailed economic analysis. The other major benefit observed in MONITOR-HF was an improvement in quality

**Received:** December 29, 2023

**Accepted:** February 27, 2024

**Published online:** May 2, 2024

**Corresponding author:**

Andrea Messori

email: [andrea.messori@regione.toscana.it](mailto:andrea.messori@regione.toscana.it)



of life at 12 months of 7.13 points (95% CI, 1.51 to 12.75) in the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) score, a quality-of-life tool that is unfortunately rarely used in cost-effectiveness studies. Regarding quality of life, if one refers to the other randomized trial focused on CardioMEMS (the CHAMPION trial (2), in which quality of life was expressed as utility), the incremental benefit of CardioMEMS at 12 months is approximately 0.10 quality-adjusted life years (QALYs; difference 0.653 minus 0.547; data from Table 1 of reference 2), which translates into 0.40 QALYs at 4 years; the mean age in the overall population was 61.5 years. The cost of CardioMEMS implantation is approximately €19,000 per patient (device cost of €12,000 plus implantation cost of €7,000; data from references 4 and 5). This cost information is valid for the European countries considered in the two economic analyses (including Italy). Finally, the assessment of the budget impact and cost-effectiveness of this device can be based on a time horizon of 48 months, as suggested by two analyses published by Cowie et al (4,5).

We have applied the main parameters of the above economic analyses to the Italian public healthcare setting. For this purpose, the clinical benefit of 0.40 QALYs/patient can be translated into an economic benefit of €8,000/patient, based on a conservative willingness-to-pay (WTP) threshold of €20,000/QALY. Similarly, since the cost of one hospitalization is currently valued at €3,052 according to the Italian diagnosis-related group (DRG) 127 (5), the avoidance of 1.2 hospitalizations can be valued at €3,662. From the perspective of a neutral budget impact, the above parameters can be easily interpreted by assuming that all costs per patient (estimated as implantation cost of €7000/patient plus device cost) should be offset by all benefits, which in turn consist of a gain of 0.40 QALY/patient (valued at €8,000 as mentioned above) plus the avoidance of 1.2 hospitalizations per patient (valued at €3,662).

Therefore, if the cost of CardioMEMS is chosen as the unknown, the equation becomes

$$(\text{device cost}) + \text{€}7,000 = \text{€}8,000 + \text{€}3,662$$

Therefore, according to the abovementioned WTP threshold of €20,000/QALY, the value-based cost of CardioMEMS is €4,662, which in fact determines a neutral budget impact. On the other hand, if the WTP threshold is set at €50,000/QALY (and the gain of 0.40 QALYs is consequently valued at €20,000), the above equation can be rearranged as follows:

$$(\text{device cost}) + \text{€}7,000 = \text{€}20,000 + \text{€}3,662$$

which results in a value-based cost for CardioMEMS of €16,662.

Finally, if we reverse the above calculations and consider the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) as the unknown, the equation becomes

$$\text{€}12,000 + \text{€}7,000 = 0.40 \times \text{ICER} + \text{€}3,662$$

where €12,000 is the current price of CardioMEMS. In this case, the ICER of CardioMEMS is estimated to be €38,435/QALY,

which is below the usual WTP thresholds but in the upper range of acceptability.

We have attempted to estimate the total budget impact of CardioMEMS in a large jurisdiction such as the region of Tuscany (3,766,000 inhabitants). The availability of this device in our hospitals was requested from regional cardiology units. The prevalence of chronic heart failure in Tuscany is about 2.04%, according to the regional frequency of DRG 127, which was 7,547 cases in 2021 (personal communication, Francesca Collini, Agenzia Regionale di Sanità, Regione Toscana: 7,547 cases of DRG 127 in 2021). Of these, 1,339 (17.7%) had at least one hospital admission in the previous 12 months. Therefore, assuming that NYHA class III represents 12.4% of these subjects (according to Table V of reference 7), the total population of candidates for the use of CardioMEMS in Tuscany is 166 cases.

In terms of budget impact, assuming that the device is used in all of these 166 cases, the total investment in Tuscany would be €0.77 million at the budget-neutral price of €4,332 per device or €1.99 million at the current price of the device or €2.76 million at the price of €16,662. Of course, in our regional setting, the introduction of CardioMEMS is likely to be gradual, about 50 patients/year according to the estimate of the Tuscan cardiologists. For comparison, the total annual expenditure on medical devices in Tuscany in 2021 was €501 million.

There are two common drawbacks between our economic analysis and those published by Cowie et al (4,5). First, there is an organizational impact in cardiology units adopting CardioMEMS, as remote patient monitoring implies the use of staff resources that need to be more accurately quantified. Second, the above estimate of 12.4% of NYHA class III patients among the CardioMEMS candidates (an information used in our analysis) may be an underestimate, as the subgroup of patients with at least one admission in the last 12 months may include more class III patients than the 12.4% found by Pradelli et al in the overall heart failure population (6,7). Finally, because the initial investment to purchase the device is very large, a disadvantage is that in patients who drop out or die early after implantation, the full cost of the device would be paid even though the clinical benefit is negligible or much less than predicted by the model. In these cases, reimbursement for treatment failure (regardless of its cause), specifically addressed in the purchase contract, could help improve the otherwise borderline cost-effectiveness of the device.

In conclusion, our short report highlights the high level of complexity involved in making decisions about medical devices suitable for telemedicine application in a universal healthcare system. In our opinion, while complex modeling of all relevant variables is certainly appropriate from a scientific point of view (4,5), the average reader can be profitably assisted by simplified and easy-to-understand analyses that have the advantage of producing essentially the same results as the complex models. Our experience with the approval of CardioMEMS in Tuscany is in line with these considerations. Despite the existence of a Health Technology Assessment (HTA) committee ("Centro Operativo HTA") specifically dedicated to the approval of implantable devices in the region of Tuscany and the availability of two





international HTA reports on CardioMEMS focused on the European setting (4,5), reaching a decision on this difficult issue remains complex. There are at least two reasons for this: first, the lack of a WTP threshold officially recognized by the local health system hampers the ability of local HTA committees to make decisions for the local setting. Second, HTA reports that are entirely based on Markovian simulations pose a difficult challenge as to whether the conclusions of the simulation study can be transferred to local practice and whether their scientific basis is sufficiently sound to support a demanding decision. In this context, this example shows that a simplified report summarizing the main points of an HTA evaluation can play a useful role in local decision-making.

### Acknowledgments

Parts of this article have been published as a preprint on December 27, 2023 (Messori A, Romeo MR, Collini F, Trippoli S. A simplified economic analysis to evaluate costs and benefits in patients with NYHA-class III heart failure treated with Cardiomems in Italy: adapting the main parameters of budget impact to the Italian health-care system (preprint). Open Science Framework, url <https://osf.io/wnrk2>, DOI: 10.17605/OSF.IO/6JMYW).

### Disclosures

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

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

**Author contribution statement:** AM, preparation of manuscript, analysis of results; MRR, analysis of results; FC, analysis of results; data collection; VF, analysis of results; ST, analysis of results.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

### References

1. Brugts JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, et al; MONITOR-HF investigators. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2023;401(10394):2113-2123. [CrossRef PubMed](#)
2. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al; CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666. [CrossRef PubMed](#)
3. Messori A, Romeo MR, Trippoli S. Remote monitoring in heart failure: inclusion of too many different studies in the same meta-analysis (Letter). *JACC*, 2024, in press. [CrossRef](#)
4. Cowie MR, Simon M, Klein L, Thokala P. The cost-effectiveness of real-time pulmonary artery pressure monitoring in heart failure patients: a European perspective. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):661-669. [CrossRef PubMed](#)
5. Cowie MR, Thokala P, Ihara Z, Adamson PB, Angermann C. Real-time pulmonary artery pressure monitoring in heart failure patients: an updated cost-effectiveness analysis. *ESC Heart Fail*. 2023;10(5):3046-3054. [CrossRef PubMed](#)
6. Regione Toscana. Delibera N.947 del 27 Settembre 2016, Allegato 3, Tabella A, pag.4 (DRG 127, €3052). [Online](#) Accessed December 2023.
7. Pradelli L, Iannazzo S, Zaniolo O. The cost effectiveness and cost utility of valsartan in chronic heart failure therapy in Italy: a probabilistic Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2009;9(6):383-392. [CrossRef PubMed](#)



# Patient-reported outcomes in epilepsy: a case study exploring their usage and impact

Simona Lattanzi<sup>1</sup>, Angela La Neve<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neurological Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona - Italy

<sup>2</sup>DiBraiN Department, University of Bari 'Aldo Moro', Bari - Italy

## ABSTRACT

**Background:** This study aimed to obtain insights from epilepsy specialists on the use of Patient-Reported Outcome (PRO) measures and how they can affect the management of people with epilepsy and healthcare resource utilization.

**Methods:** The heads of two referral units for people with epilepsy at one tertiary care hospital were invited to respond to a structured survey.

**Results:** Paper-based questionnaires and face-to-face interviews were the main modalities used to measure the quality of life of people with epilepsy. The Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31), the Adverse Event Profile (adult centre), the Generalized Anxiety Disorder-7, Short-Form Health Survey 36, PSY-Flex, SAFA and Child Behavior Checklist (paediatric centre) were the most used scales. There was consensus about the favourable impact of PRO upon patient management, disease management and measurement of the success of a treatment. Both respondents considered the PRO as important as other main indicators like efficacy and tolerability of the treatment. Lack of time, personnel and economic resources was identified as a barrier on the use of PRO. The PRO could reduce the number of visits, exams and treatments, and increase the time spent on each patient and the number of neuropsychological, psychological and rehabilitation services. The standardized use of PRO was considered useful and the increase in human resources was considered a priority to achieve this goal.

**Conclusions:** Despite the heterogeneity in the actual collection of PRO, there was a uniform perception about their role to optimize the care of people with epilepsy.

**Keywords:** Economics, Epilepsy, Patient-Reported Outcomes, Seizure

## Introduction

In recent years there has been an increasing attention to place people with epilepsy at the centre of clinical care and health research with the aim to improve their experience and ensure that the research is robust and of maximum value for the use of medicines, therapy and health services.

Patient-Reported Outcomes (PROs) are any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by anyone else (1).

The use of PRO measures in clinical practice is gaining interest from different perspectives. Potential benefits include the opportunity to improve and facilitate the communication between patients and clinicians, to provide a

comprehensive evaluation of the functional and mental health domains of patients, to monitor more accurately the effects of the interventions and to support the clinical decision-making and patient self-management (2). The adoption of PRO measures has been also suggested to improve the allocation of healthcare resources according to individualized needs and increase the efficiency of patient management and practices (3).

This study aimed to obtain preliminary insights from epilepsy specialists on the use of PRO measures and how they can affect the management of people with epilepsy and improve healthcare resource utilization.

## Materials and methods

### Participants and procedures

Between January and February 2023, the heads of two referral units for adult and paediatric people with epilepsy at the academic, tertiary care hospital of Bari (Italy) were invited to respond to a structured survey about the use of PRO measures in epilepsy. The epilepsy centre for adults has around 2,200 outpatients in charge and 11 professionals are

**Received:** January 3, 2024

**Accepted:** April 5, 2024

**Published online:** May 3, 2024

### Corresponding author:

Simona Lattanzi

email: [alfierelattanzisimona@gmail.com](mailto:alfierelattanzisimona@gmail.com)



involved in the activity (3 neurologists, 1 neuropsychologist, 3 residents, 2 nurses, and 2 people as admission staff). The paediatric epilepsy centre has around 1,600 outpatients in charge and 9 professionals involved (2 neurologists, 1 child neuropsychiatrist, 1 neuropsychologist, 3 nurses, and 2 neurophysiology technicians).

The survey was developed by three Italian neurologists with expertise in the diagnosis and treatment of epilepsy. The survey was formulated in English and included 20 questions related to patient empowerment and PRO (Supplementary appendix). It was administered via the web through a dedicated platform and required approximately 15-20 minutes to be completed.

### Statistical analysis

A descriptive summary of the responses given by the participants to each question of the survey was provided.

### Results

A summary of the responses to the interview is provided in Table 1. Both respondents stated that people with epilepsy and, when appropriate, family members/caregivers are always involved in the decision-making process on the management of their condition and they are informed about the possibility and the importance of their involvement in the decision-making process.

Both centres assessed patient satisfaction with their care path and treatment process dedicating around 10 minutes to each patient during visits; the epileptologist or both the epileptologist and neuropsychiatrist are the persons in charge for this activity at the adult and paediatric centres, respectively.

Different domains are evaluated at the centres, including the quality of life, emotional state, anxiety, mood, irritability, and limitations at work, school or in other activities; vitality, emotional-behavioural control, subjective assessment of their well-being were reported to be also assessed at the adult epilepsy unit. Paper-based questionnaires and face-to-face interviews were the main modalities used to measure the quality of life of the people with epilepsy at the interviewed centres. Among the scales to identify the PRO for psychopathological and emotional aspects of the disease, the Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31) and the Adverse Event Profile were reported as the most used at the adult epilepsy centre, and the Generalized Anxiety Disorder-7, Short-Form Health Survey 36, PSY-Flex, SAFA, Child Behavior Checklist at the paediatric one.

The participants to the survey answered that recognized assessment scales to identify the PRO are mainly used within profit and no-profit studies like clinical trials sponsored by pharmaceutical companies, academic/hospital observational studies and research projects at the adulthood site and are administered by clinicians, while they are part of the routine clinical practice and are administered by psychologists at the paediatric centre. The time dedicated to the collection of

**TABLE 1** - Answers of participants to the structured interview

	Adulthood	Childhood
<b>1. Does your centre involve people with epilepsy and, when appropriate, family members/caregivers, in the decision-making process on the management of their condition?</b>		
YES, always	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
YES, often	–	–
YES, sometimes	–	–
NO, never	–	–
<b>2. Does your centre inform people with epilepsy and, when appropriate, family members/caregivers, about the possibility and the importance of their involvement in the decision-making process?</b>		
YES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NO [Why? _____]	–	–
<b>3. Does your centre involve people with epilepsy and, when appropriate family members, in the following clinical decision:</b>		
Diagnostic exams (e.g., neuroimaging, genetic exams, electroencephalographic monitoring)	YES	YES
Choice of the first antiseizure medication	YES	YES
Understanding of the risk of non-treatment/poor adherence to treatment	YES	YES
Addition of new drug/s	YES	YES
Changing doses of drug/s	YES	YES
Withdrawal of drug/s	YES	YES

	Adulthood	Childhood
Epilepsy surgery	YES	YES
Non-pharmacological treatment (e.g., vagus nerve stimulator [VNS], ketogenic diet)	YES	YES
Social aspects of epilepsy	YES	YES
<b>4. From a managerial/organizational standpoint does your centre assess patient satisfaction with their care path and treatment process?</b>		
YES, always	<input checked="" type="checkbox"/>	–
YES, often	–	<input checked="" type="checkbox"/>
YES, sometimes	–	–
NO, never [Why:_____]	–	–
<b>5. How does your centre assess patient satisfaction with their care path and treatment process? [Please select all that apply]</b>		
We do with specific questionnaires	<input checked="" type="checkbox"/>	–
We do by questioning during visits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Another professional (e.g., a nurse) is responsible for it with specific questionnaires	–	–
Another professional (e.g., a nurse) is responsible for it by questioning it	–	–
We don't assess it [Why:_____]	–	–
If your centre assesses patient satisfaction, please specify the amount of time (minutes or hours) dedicated to each patient	10 min	10 min
Please specify the person in charge for the above-mentioned activity	Epileptologist	Epileptologist/neuropsychiatrist
<b>6. Does your centre evaluate outpatients with epilepsy for the following aspects?</b>		
Impairment of vitality	YES	NO
Emotional-behavioural control	YES	NO
Subjective assessment of their well-being	YES	NO
Assessment of emotional state in terms of limitations at work or school or for other activities	YES	YES
Dysphoria together with nervous tension, anxiety, and depressed mood	YES	YES
Denial of emotional problems with increased irritability in the interpersonal sphere	YES	YES
Other [specify:_____]	–	–
<b>7. What tools does your centre use to measure the Quality of Life of the people with epilepsy? [Please select all that apply]</b>		
Paper-based questionnaires	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Electronic questionnaires	–	–
Face-to-face interviews	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Other [specify:_____]	–	–
<b>8. Which recognized assessment scales does your centre use to identify the Patient-Reported Outcomes (PROs) for psychopathological and emotional aspects of the disease?</b>		
Quality of Life in Epilepsy Inventory-31 (QOLIE-31)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
AEP (Adverse Event Profile)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder)	–	<input checked="" type="checkbox"/>
Other specify: Short-Form Health Survey 36, PSY-Flex, SAFA and Child Behavior Checklist	–	<input checked="" type="checkbox"/>

(Continued)



TABLE 1 - (Continued)

	Adulthood	Childhood
<b>9. How frequently does your centre use recognized assessment scales to identify the PRO for psychopathological and emotional aspects of the disease?</b>		
Always	–	–
Often	–	–
Sometimes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Never [Why? _____]	–	–
<b>10. When does your centre use recognized assessment scales to identify the PRO for psychopathological and emotional aspects of the disease? [Please select all that apply]</b>		
In-profit studies (e.g., trials sponsored by pharmaceutical companies)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
In no-profit studies (e.g., academic/hospital OS, research projects at my centre)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
In routine clinical practice	–	<input checked="" type="checkbox"/>
Other [specify: _____]	–	–
<b>11. For what purposes does your centre use the PRO collected by the recognized assessment scales? [Please select all that apply]</b>		
To monitor therapy tolerability/side effects	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
To evaluate the impact of the treatment on the quality of life of the patient	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To evaluate the impact of the treatment on the quality of life of the caregiver	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To evaluate the impact of the treatment on the social domains of the patient (e.g., social functioning, productivity loss, work, school, etc.)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To guide/inform decisions on the treatment (e.g., to add/discontinue a treatment)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
To justify access/use of a new drug/technology	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To assess the quality of life of the patient	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To assess the quality of life of the caregiver	<input checked="" type="checkbox"/>	–
To assess the social impact of the epilepsy or the treatment (e.g., social functioning, work productivity, school, etc.)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
To assess the impact of the epilepsy or the treatment on the mental health (e.g., cognition, anxiety, depression, etc.)	–	<input checked="" type="checkbox"/>
Other [specify _____]		
<b>12. In your centre, who takes care of administering the questionnaires to the people with epilepsy?</b>		
Clinicians	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Nurses	–	–
Other [specify: Psychologist]	–	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>13. How much time does your centre spend to collect PRO during the visit with the people with epilepsy/caregivers?</b>		
Less than 5 minutes	–	–
Between 5 and 10 minutes	–	–
Between 10 and 20 minutes	–	–
Between 20 and 30 minutes	<input checked="" type="checkbox"/>	–
More than 30 minutes	–	<input checked="" type="checkbox"/>
We do not collect PROs	–	–
Please specify the person in charge for the collection and analysis of PRO	Epileptologist	Psychologist Epileptologist/Neuropsychiatrist

	Adulthood	Childhood
<b>14. Does your centre think that PRO can be beneficial in terms of: [Please select all that apply]</b>		
Patient management	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Disease management	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Access to care (in terms of timing)	–	–
Access to care (in terms of facilitation)	–	–
Healthcare resource utilization improvement	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Measurement of the success of a treatment	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Assessment of the value of a treatment	<input checked="" type="checkbox"/>	–
<b>15. Does your centre consider the PRO as important as other main indicators like the efficacy and tolerability of the treatment?</b>		
YES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NO [Why? _____]	–	–
<b>16. Which are the barriers on the use of PRO in clinical practice at your centre?</b>		
Lack of time	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Lack of personnel	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Lack of economic resources	–	<input checked="" type="checkbox"/>
Lack of knowledge/expertise in PROs	–	–
Do not believe PROs are useful in clinical practice	–	–
Other [specify: _____]	–	–
<b>17. Does your centre think PRO could impact reducing or increasing the following activities: [Please indicate for each one the estimated amount as per percentage]</b>		
The number of visits	10%	–
The number of exams	30% ↓	–
The time spent on each patient	20%	30%
The number of neuropsychological services	15% ↑	50% ↑
The number of psychological services	15%	50%
The number of rehabilitation services	10% ↑	–
The number of other services [specify: _____]	–	–
The number of treatments (ASM)	40% ↓	–
The number of other treatments [specify: Psychiatric drugs]	20%	20%
<b>18. Would your centre consider it useful to implement the standardized use of PRO in your centre?</b>		
YES	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
NO [Why? _____]	–	–
<b>19. What method would you adopt to collect PRO in your centre:</b>		
Capturing outcome data in-person (paper form questionnaire)	<input checked="" type="checkbox"/>	–
Remotely (online survey platform)	–	–
A combination of both	–	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>20. In your opinion, what kind of resources should be deployed in your centre to:</b>		
Implement PRO process	Availability of a dedicated case manager	More questionnaires
Collect and manage PRO	Increasing dedicate personnel	More professionals
Perform analysis and assessment of PRO	Availability of trained dedicated personnel	More professionals

PRO has been estimated between 20 and 30 minutes at the adult centre and more than 30 minutes at the childhood centre; epileptologists were mainly involved in the collection and analysis of PRO in the adult setting, whereas epileptologists, psychologists, or neuropsychiatrists were in charge of these activities at the childhood centre.

There was a complete consensus among the respondents about the favourable impact that the PRO can have in terms of patient management, disease management and measurement of the success of a treatment, and both considered the PRO as important as other main indicators like the efficacy and tolerability of the treatment. The respondent from the adult epilepsy centre believed that PRO can also contribute to assess the value of a treatment and improve the utilization of healthcare resource. Lack of time, lack of personnel and lack of economic resources were identified as barriers on the use of PRO in clinical practice.

Regarding the future perspectives, the respondents agreed that PRO could reduce the number of visits, exams and treatments, and increase the time spent on each patient and the number of neuropsychological, psychological and rehabilitation services. The implementation of the standardized use of PRO was considered useful at both sites and the increase in human resources was considered a priority to achieve this goal. A digitalization of data collection besides traditional papers from questionnaire could also have an increasing role in the future.

## Discussion

This study provided a picture of the attitudes towards the use of PRO measure at two adult and paediatric referral units for epilepsy care in Italy, identified similarities and differences between the centres, and delineated perspectives for the possible advancement of the field in the future.

Both adult and paediatric epilepsy centres measured different domains that may affect the quality of life of people with epilepsy, including emotional state and limitations at work or school. Differences emerged in the tools adopted to assess these domains, with face-to-face interviews being the way preferred in children and adolescents and both face-to-face interviews and paper-based questionnaires adopted in adult outpatients. Despite the increasing digitalization of healthcare services, electronic questionnaires still do not have a significant role in everyday clinical practice and so far, they are utilized almost exclusively within the frame of clinical trials.

In adults, psychopathological and emotional aspect of the disease are mainly explored by means of a short form, rather than comprehensive questionnaire of quality of life, namely the QOLIE-31; in paediatric age, a wider variety of instruments are used to assess the quality of life and evaluate more specifically anxiety disorders, psychological flexibility, psychiatric symptoms, and emotional and behavioural domains.

The PROs are collected during the different phases of patient care, including the patient access to mainly investigate the overall impact of the illness and quality of life, the treatment to mainly monitor the tolerability and define the impact of the therapy on comorbidities, mental health, social

functioning and the follow-up to guide and inform decisions on the treatment.

At the adult epilepsy centre, the collection, analysis and use of the PRO take place mostly within the context of clinical trials or specific projects, whereas at the paediatric epilepsy centre PRO are part of everyday clinical activity. This difference may be explained not only by a different attitude between the epilepsy specialists and the differences in the populations seen but also by differences in the organization of the centres interviewed. The adult centre, indeed, is more commonly involved in clinical studies and the PRO assessment is entrusted to the clinicians without the availability of other healthcare professionals (e.g., nurses and psychologists), while the paediatric centre has a minor involvement in research and clinical investigations and can count on the resource of psychologists and neuropsychologists. Of note, the lack of time and lack of human resources were acknowledged as the main barriers for the implementation of the PRO in routine practice at the adult centre; the lack of economic resources was recognized by the paediatric unit as a limit for the purchase of the copyright for specific online tests and questionnaires and, hence, the further improvement of PRO assessment in clinical practice. This is consistent with the available evidence suggesting that several barriers still exist for the widespread use of PROs in everyday practice (4).

Despite the heterogeneity in the actual use of the PRO in clinical practice, there was a uniform perception throughout the two centres involved that PRO are important as other main indicators like the efficacy and tolerability of a treatment and their use can be beneficial to optimize the care of people with epilepsy. The belief that the PRO can be included among the indicators of the value of a treatment and the information obtained from their use can also affect the utilization of resources emerged. In this regard, the respondents to the questionnaire considered the reduction of clinical visits as a potential consequence of a more widespread utilization of PRO, together with a decrease in the burden of antiseizure medication and an increase in psychological/neuropsychological services and treatments. These changes may be interpreted as a more rational utilization of healthcare resource, an increase in the value of the services provided and a better management of both the epilepsy, with the avoidance of unnecessary and potentially harmful medications, and the associated comorbidities.

Finally, both the interviewees considered useful to implement the collection of the PRO in clinical practice in a standardized manner and allocate more resources for this purpose. Digitalization might also play an increasing role in the collection of PRO in the future, and the possibility of identifying populations more inclined to use digital tools could be considered.

This study was an explorative attempt to provide a brief overview of the current and future usage and impact of PRO in epilepsy. The contrast between adult and paediatric units represented a plus in the study. Several shortcomings need to be acknowledged. Only two Italian centres were involved in the initiative; in this regard, however, it is worth noticing that respondents to the survey worked at a tertiary, academic hospital, and both centres were accredited by the Italian League

Against Epilepsy and represent crucial referral points for a vast territory in the country. In addition, the questionnaire was not piloted before administration to the two respondents, although framing the question in one way or another can have significant influence on the answer gathered.

While the respondents gave their perceptions on how PROs could reduce the number of visits, exams and treatments, and increase the time spent on each patient and the number of neuropsychological, psychological and rehabilitation services, no actual data were available to triangulate these self-reported perspective. Although the perspectives of the respondents did not necessarily represent the national scenario and could not inform about the situation in other countries, this pilot study can pave the way for similar experiences to get insights and identify geographical differences about the role and contribution of PRO measures in epilepsy across care centres representative of the Italian context and worldwide.

In summary, the perspective revealed by the survey indicated that clinicians are well aware that epilepsy does not represent just a question of reducing seizures, and the disease burden extends into many psychological and social domains that ultimately impact the quality of life. The time dedicated to “listen to” the person with epilepsy is crucial and a more robust inclusion of his/her view in the management of his/her condition is of paramount importance. The assessment of the seizure frequency is not sufficient, and the PRO are thought to provide a more reliable assessment of treatment effectiveness and tolerability, to contribute to inform and guide clinical decisions, to have a favourable impact on clinical outcomes and satisfaction of people with epilepsy, and to improve the utilization of healthcare resources. Initiatives to identify measurement instrument sets for people with epilepsy are currently on the road (5,6). An active plan involving the key stakeholders would be needed to harmonize the adoption of PRO and ensure they can actually have favourable impacts for people with epilepsy and health services (7).

## Acknowledgements

Ethos S.r.l. gave assistance to develop the survey. The survey was conducted, and the participants were selected by Ethos S.r.l. with the support of Angelini. This has not impacted the content of the manuscript. We express our gratitude to Dr. Giovanni Falcicchio and Dr. Teresa Francavilla from the Epilepsy Centre of Bari Hospital, Italy, for their dedicated time during the preparation phase of the investigation. A special acknowledgement goes to Dr. Vittorio Sciricchio from the UOSVD Epilepsy Centre and EEG of the Developmental Age at

Bari Hospital, Italy, for actively contributing to the survey in the paediatric area through his valuable participation.

## Disclosures

**Conflict of interest:** Simona Lattanzi has received speaker’s or consultancy fees from Angelini Pharma, Eisai, GW Pharmaceuticals, Jazz Pharmaceuticals, Medscape and UCB Pharma and has served on advisory boards for Angelini Pharma, Arvelle Therapeutics, BIAL, Eisai, GW Pharmaceuticals and Rapport Therapeutics outside the submitted work; she has received research grant support from the Italian Ministry of Health and Ministry of University and Research. Angela La Neve has received speaker’s or consultancy fees from Eisai, Mylan, Sanofi, Bial, GW, Arvelle Therapeutics, Angelini Pharma and UCB Pharma outside the submitted work. Both authors reported personal fees from Ethos S.r.l. in compensation of time for the development of the survey.

**Financial support:** This publication was supported by an unrestricted grant from Angelini Pharma S.p.A. The sponsor did not play a role in the design, execution, interpretation, or writing of this article.

**Authors’ contributions:** All authors contributed to interpreting the data, drafting, and revising the manuscript. All authors approved the final submitted version.

**Data Availability:** Anonymized data will be shared upon reasonable request of any qualified investigator.

**Supplementary appendix.** Structured survey about Patient-Reported Outcomes.

## References

1. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Patient-Reported Outcome Measures: use in medicinal product development to support labeling claims. Guidance for Industry. December 2009. [Online](#). Accessed September 2023.
2. Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy. *Lancet*. 2023;402(10399):412-424. [CrossRef PubMed](#)
3. Catalyst NE. What is value-based healthcare? *NEJM Catal*. 2017;3(1).
4. Porter I, Gonçalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519. [CrossRef PubMed](#)
5. International consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM). Patient-Centered Outcome Measures. *Pediatric and Adult Epilepsy*. [Online](#). Accessed September 2023.
6. Chiang S, Moss R, Stern JM, et al. Development of a core outcome set for quality of life for adults with drug-resistant epilepsy: a multistakeholder Delphi consensus study. *Epilepsia*. 2023;64(1):170-183. [CrossRef PubMed](#)
7. Vonck K, Biraben A, Bosak M, et al. Usage and impact of patient-reported outcomes in epilepsy. *Brain Behav*. 2023; 13(12):e3342. [CrossRef PubMed](#)





# Impatto economico di 14 programmi di uso compassionevole dei farmaci in Italia, nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Federico Pantellini<sup>2</sup>, Giovanni Giuliani<sup>2</sup>, Marianna Cavazza<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>2</sup>Access Chapter, Roche S.p.A. Monza - Italy

<sup>3</sup>Cergas, SDA Bocconi School of Management, Università Bocconi, Milano - Italy

## The economic impact of 14 compassionate use programs for medicines in Italy, in the perspective of the National Health Service

**Background:** Compassionate use programs (CUP) for medicines allow patients, not recruited in trials, accessing medicines before marketing approval. The evidence on the economic impact of CUP is limited to one paper that did not include the possible long-term economic impact of medicines used in CUP compared to alternative treatments, like avoided hospitalization costs. This paper aims at covering this information gap, updating and integrating the existing evidence, with a cost analysis in the perspective of the Italian National Health Service (SSN).

**Methods:** Data were retrieved from the Roche CUP Database, the peer-reviewed literature (e.g. published cost-effectiveness studies, if any), the *gray literature* (e.g. regional documents for the alternative treatment cost) and unpublished data (e.g. cost-effectiveness analysis provided for price and reimbursement negotiation for medicines in CUP).

**Results:** We retrieved data from 14 CUPs and 3,485 patients (70% affected by tumors) (Jan 2015-August 2022). The alternative treatment mean cost per patient ranged from € 11.1 k to € 18.8 k. The net economic benefit ranged from € 47 million to € 75 million (€ 13.5 k-€ 21.5 k per patient). Avoiding alternative treatments mostly contributes to the economic benefit. The long-term economic impact accounted for 20/30% of the net economic impact. The net economic benefit for cancer drugs ranged from € 12.6 million to € 40.0 million.

**Conclusions:** Despite research limitations, this paper provides additional evidence on the economic impact of CUP in Italy. This could represent the first step of a broader analysis of the economic impact of early access schemes for drugs.

**Keywords:** Compassionate use program, Economic impact, Italy

## Introduzione

In Italia per uso compassionevole (CU) di farmaci si intende la fornitura a titolo gratuito, da parte dell'azienda farmaceutica, di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica non ancora autorizzato o autorizzato in un'indicazione differente o autorizzato ma non ancora disponibile sul territorio nazionale e destinato al trattamento di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono i pazienti in pericolo di vita, per le quali non sono disponibili valide alternative terapeutiche approvate o che non possono essere incluse in una sperimentazione

clinica o, ai fini della continuità terapeutica, di pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica conclusa (DM 7/9/2017). L'accesso ai farmaci mediante programmi di uso compassionevole (CUP) è possibile per i medicinali di cui siano già disponibili dati di studi clinici di fase III o II (a seconda della patologia) e che siano positivi sia in termini di efficacia che di tollerabilità. Nel caso delle malattie rare e dei tumori rari, è sufficiente che siano disponibili i risultati di studi clinici di fase I già conclusi che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del farmaco alle medesime dosi e posologie di trattamento anche in indicazioni differenti approvate; in tali casi, la richiesta deve essere fondata sul prevedibile beneficio in base al meccanismo d'azione e agli effetti farmacodinamici del medicinale. L'accesso ai farmaci attraverso CU prevede un parere favorevole da parte del Comitato Etico, previa conferma della disponibilità alla fornitura gratuita del medicinale da parte dell'azienda farmaceutica.

La letteratura sull'impatto dei CUP su *assessment/appraisal* dei farmaci, aspetti organizzativi e impatto economico-finanziario è piuttosto limitata. Alcuni contributi hanno indagato circa l'utilizzo di dati provenienti da CUP, a

**Received:** November 23, 2023

**Accepted:** March 27, 2024

**Published online:** May 21, 2024

This article includes supplementary materials.

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Claudio Jommi

email: [claudio.jommi@uniupo.it](mailto:claudio.jommi@uniupo.it)



integrazione degli studi sperimentali, a livello registrativo (1) e di valutazione comparativa ai fini dell'accesso, con riferimento nello specifico al NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) in Inghilterra (2). Sono presenti poi in letteratura due analisi percettive effettuate nei Paesi Bassi. In un primo paper (3) vengono riportati i risultati di una valutazione da parte di 14 medici specialisti espressa nell'ambito di interviste individuali e di questionari *online*. Lo studio evidenzia una variabilità di opinioni: alcuni considerano i CUP una parte integrante del loro lavoro, mentre altri non sono favorevoli all'utilizzo di farmaci non ancora approvati e/o raccomandati dalle Linee Guida. Nel secondo articolo (4) si descrivono i risultati di un'indagine, effettuata tramite un'intervista, su pazienti con malattie croniche o potenzialmente mortali. I pazienti evidenziano una generale apertura ai trattamenti non ancora approvati, ma a condizione di essere informati su tutte le opzioni terapeutiche disponibili e sulla possibilità di interrompere la terapia e di prevedere, comunque, una stretta interazione con il medico curante.

Esistono poi alcune evidenze di impatto di schemi di accesso precoce finanziati a livello pubblico (5). Tali evidenze riguardano in particolare la Francia, paese che ha una lunga esperienza su tali schemi di accesso, e mostrano una maggiore probabilità di rimborso per i farmaci già inseriti in schemi di accesso precoce (6,7), una valutazione della dimensione temporale dell'accesso precoce (8,6) e gli effetti dell'inserimento in tali programmi sui tempi negoziali di Prezzo e Rimborso (P&R) (7).

Sul fronte della valutazione di impatto economico, esiste di fatto un solo paper (9), che ha stimato l'effetto economico di 11 CUP per 2.713 pazienti nel periodo tra marzo 2015 e dicembre 2020. Lo studio di Jommi et al. (9) si è focalizzato sui costi potenzialmente risparmiati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per effetto del mancato utilizzo di terapie alternative a quella utilizzata nei CUP al netto dei costi incrementali generati (i) dagli effetti collaterali gravi, vale a dire che producono un ricovero ospedaliero, delle terapie nei CUP, (ii) dall'utilizzo di prestazioni diagnostiche che vanno oltre la pratica clinica e (iii) da farmaci forniti in combinazione con quello nei CUP e non coperti dall'industria. Tali risparmi sono stati stimati in un range compreso tra i 26 e i 51 milioni di euro. L'analisi non ha incluso invece i costi degli effetti collaterali potenzialmente generati da farmaci alternativi ai CUP e quelli di medio-lungo periodo sui costi prodotti dalle differenze di efficacia (o da altre componenti della gestione del farmaco, come la diversa somministrazione del farmaco) tra farmaco nei CUP e le alternative utilizzate nella pratica clinica. Un secondo paper ha analizzato la diffusione dei CUP a livello regionale, ma senza valutarne l'impatto economico (10). Un terzo paper ha analizzato il costo che i farmaci, oggetto di richieste nominali in CU, avrebbero avuto se utilizzati a prezzo di rimborso (11).

Scopo del presente contributo è aggiornare l'analisi di Jommi et al. (9), includendo anche le valutazioni di impatto economico delle dimensioni non incluse dal precedente paper, incorporate in studi di costo-efficacia: si tratta del costo netto generato dai differenziali di efficacia o da dimensioni non catturate dal costo di terapia e dal costo di gestione degli effetti collaterali dei farmaci alternativi potenzialmente utilizzati in pratica clinica. L'analisi di costo-efficacia, oltre a

integrare le analisi precedentemente effettuate, consente in linea di principio di valutare l'impatto economico dei CUP in assenza di alternative terapeutiche potenzialmente utilizzabili/utilizzate nella pratica clinica, valutando gli effetti di un mancato trattamento/trattamento con *Best Supportive Care* (BSC). La prospettiva adottata è quella del SSN.

## Metodo

Il paper si è basato sulla metodologia già utilizzata in Jommi et al. (9), a cui si rimanda per maggiori dettagli, e su dati provenienti dal Database CUP di Roche, da altre fonti pubbliche e dagli studi di costo-efficacia pubblicati o presentati per la negoziazione del P&R.

Come già specificato, l'analisi è stata effettuata nella prospettiva del SSN, considerando:

- il costo che il SSN ha potenzialmente evitato grazie al mancato utilizzo di terapie alternative al farmaco usato nei CUP;
- il costo che il SSN ha sostenuto per i farmaci somministrati in associazione a quelli nei CUP e non coperti dall'industria;
- il costo delle prestazioni diagnostiche necessarie all'identificazione dell'eleggibilità al trattamento, non coperte dall'industria e che non sarebbero state sostenute in caso di utilizzo di terapie alternative (prestazioni che vanno oltre la pratica clinica);
- il costo di gestione degli effetti collaterali generati dai farmaci utilizzati nei CUP e/o dai farmaci erogati in associazione ai farmaci utilizzati nei CUP;
- il costo degli effetti collaterali potenzialmente evitati per effetto del mancato utilizzo di terapie alternative;
- l'effetto netto dei costi collegati al differenziale di efficacia dei farmaci nei CUP rispetto a potenziali alternative terapeutiche.

L'individuazione delle terapie alternative è avvenuta sulla base dello studio clinico registrativo del farmaco nei CUP (se designato come studio *head to head*) o di altre fonti (Linee Guida nazionali ed europee o schede regionali dei farmaci).

La stima del costo delle terapie alternative e degli eventuali farmaci forniti in associazione con il farmaco fornito nei CUP e non coperti dall'azienda si è basata:

- sulla stima diretta di costo unitario desunta da schede regionali o da altre pubblicazioni;
- sul prezzo unitario più basso, al momento del trattamento del paziente, al netto delle riduzioni di legge (5%+5% se applicato) × dose unitaria da scheda tecnica × durata media se disponibile (o mediana) del trattamento desunta da scheda tecnica se esistente o da fonti regionali;
- nel caso di assenza di dati pubblici su tali costi, sul Dossier di P&R fornito da Roche per i farmaci oggetto di CUP.

Nelle tabelle che illustrano i risultati, i costi fanno riferimento allo scenario di minima (costo medio trattamento del farmaco più economico) e di massima (costo medio trattamento del farmaco più costoso).



Le procedure diagnostiche, non coperte dall'azienda e che non sarebbero state necessarie se fossero state utilizzate le terapie alternative, sono state valorizzate alla tariffa prevista dal Nomenclatore Tariffario Nazionale vigente al momento dell'erogazione della prestazione (DM 22/7/1996) o di Nomenclatori Tariffari Regionali, se tali procedure non sono incluse in quello nazionale.

I casi di ricovero generati da effetti collaterali sono stati estratti da un Database globale di dati aggregati e anonimizzati, fornito da Roche e riferito specificamente ai pazienti in CUP. Sono stati considerati solo gli effetti collaterali generati dal farmaco nel CUP e/o dai farmaci ad esso associati da almeno uno dei due rilevatori (azienda o medico segnalatore). La valorizzazione economica dei ricoveri è avvenuta sulla base delle tariffe nazionali massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti vigenti al momento dell'erogazione di tali prestazioni (DM 18/10/2022).

Gli altri costi (effetti collaterali potenzialmente generati da farmaci alternativi, eventuali differenze di costo nella gestione delle terapie e costi netti generati nel medio-lungo periodo dal differenziale del profilo di efficacia) sono stati desunti da studi di costo-efficacia (parte di costo comparativo) pubblicati o inclusi nel dossier di P&R fornito da Roche ad AIFA (Agenzia Italiano del Farmaco) per i farmaci oggetto di CUP.

L'uso dei dati di costo-efficacia è stato preceduto da una verifica della comparabilità dei pazienti reclutati in CUP rispetto a quelli reclutati negli studi clinici del farmaco oggetto di CUP. Va specificato che le analisi di costo-efficacia non riguardano tutte le possibili alternative disponibili e considerate nella valutazione dei costi di terapia potenzialmente evitati. Nello specifico, si è fatto riferimento al comparatore utilizzato negli studi di costo-efficacia pubblicati o inclusi nel dossier sottomesso da Roche ad AIFA per la negoziazione del P&R dei farmaci oggetto di CUP, che rappresentano la terapia che si avvicina maggiormente allo *Standard of Care* (SoC).

## Risultati

I CUP oggetto di questa analisi sono 16, di cui 4 aggiuntivi rispetto a quelli analizzati in Jommi et al. (9) e 9 con dati aggiornati rispetto alla precedente analisi. I pazienti complessivamente inseriti in tali programmi sono 3.680 al 31 agosto 2022 (Tab. supplementare A).

I pazienti in oggetto fanno riferimento a trattamenti ricevuti solamente nel CUP.

Nel dettaglio, si segnala che sono stati esclusi dall'analisi:

- i due CUP attivati con risdiplam (nell'ambito dell'Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 e 2 - SMA 1 e 2), in quanto i pazienti nei CUP non sono candidabili a trattamenti alternativi e l'analisi di costo-efficacia disponibile rispetto alla BSC non è stata adattata al contesto italiano (SMA 1) o non include il confronto rispetto all'assenza di trattamento (SMA 2);
- il CUP attivato con entrectinib per l'indicazione agnostica in quanto non erano presenti alternative terapeutiche al momento dell'ingresso dei pazienti in CUP.

Per il CUP di pralsetinib (nell'ambito delle seguenti patologie: carcinoma midollare della tiroide, MTC, metastatico o localmente avanzato positivo per mutazione di RET; carcinoma della tiroide positivo per fusione di RET-DTC; carcinoma differenziato della tiroide), un paziente non è stato inserito in quanto non tipizzato rispetto alle mutazioni di riferimento.

I pazienti complessivamente considerati sono 3.485 (95% dei pazienti presenti nel Database CUP), di cui 2.440 (70%) trattati con farmaci onco-ematologici.

I costi unitari delle terapie alternative sono estremamente variabili e vanno da poco più di 1.500 € a oltre 115.000 €, con un valore medio compreso, a seconda che si considerino le terapie meno costose e quelle più costose, tra 11.100 euro e 18.800 euro. La Tabella supplementare B riporta i costi unitari delle terapie alternative (terapia a costo minimo, massimo, Interquartile Range (IQR)).

Per 9 programmi sui 14 inclusi, è stato inserito il saldo dell'analisi di costo efficacia, 7 derivanti dal Dossier di P&R per i farmaci oggetto di CUP (dato non pubblicato). Anche il valore del saldo netto è molto diverso da CUP a CUP, con un livello di variabilità estremamente influenzato dai costi delle terapie alternative. In 5 CUP sono previste prestazioni diagnostiche strumentali che vanno oltre la pratica clinica e che non sarebbero state erogate nel caso di utilizzo di terapie alternative.

La Tabella 1 illustra i dati di costo generati dagli eventi avversi gravi (che generano ricovero ospedaliero) derivanti dall'uso dei farmaci nei CUP o dei farmaci associati a quelli utilizzati nei CUP. Mediamente si registra un ricovero ogni 30 pazienti trattati e il costo unitario medio (per il quale è stata utilizzata come *proxy* la tariffa per la prestazione di ricovero associata) è di 2.167 €, mentre i ricoveri per eventi avversi gravi pesano in media per 44 € per tutti i pazienti nei CUP.

Complessivamente l'inserimento dei pazienti nei CUP produce una riduzione di costo, a seconda degli scenari considerati per ogni CUP (costo medio, minore e maggiore, dello SoC utilizzato), compreso tra 47,1 e 75 milioni di euro (Tab. 2). Tale riduzione di costo è generata:

- per il 70%-80% dal saldo netto tra costo evitato potenziale dell'uso di alternative terapeutiche e spesa aggiuntiva sostenuta dal SSN per la gestione degli eventi avversi gravi e le prestazioni diagnostiche non coperte dall'azienda sponsor e che vanno oltre la pratica clinica al momento dell'erogazione del farmaco;
- per il restante 30%-20% dal saldo netto del costo derivante dagli studi di costo-efficacia, generato principalmente dai risparmi potenziali riferibili al differenziale di efficacia e al conseguente minor consumo di risorse legato a trattamenti o a ospedalizzazioni nel medio/lungo termine.

La riduzione media del costo per paziente è compresa tra 13,5 mila euro e 21,5 mila euro, anche in questo caso, a seconda degli scenari considerati per ogni CUP (costo medio, minore e maggiore, dello SoC utilizzato).

Con riferimento ai farmaci oncologici, il ricorso al CUP produce una riduzione di costi compresa tra 12,6 e 40,5 milioni di euro. La riduzione di costo è interamente prodotta dal saldo tra costo evitato dal potenziale uso di alternative

**TABELLA 1** - Eventi avversi gravi (con ricovero) e relativo costo sostenuto per i pazienti nei CUP

Programma	Effetti collaterali	Numero ricoveri	Costo medio per ricovero	Pazienti	% su totale pazienti in CUP	Costo totale	Costo medio per paziente in CUP
AG40661-Polatumumab (DLBCL)	21 ospedalizzazioni (13,9% dei pazienti) a un costo medio di 2.478 €	21	2.478 €	151	13,9%	52.048	345 €
AG40852-Entrectinib (NSCLC ROS-1+)*	–	0	–	14	0,0%	0	0 €
AG41381-Risdiplam (SMA 1)°	–	0	–	43	0,0%	0	0 €
AG42025-Risdiplam (SMA 2)°	1 ospedalizzazione (0,7% dei pazienti) a un costo di 728 €	1	728 €	147	0,7%	728	5 €
AG42295-Mosunetuzumab (FL)	–	0	–	3	0,0%	0	0 €
AG42296-Glofitamab (DLBCL, tFL, PMBCL)	2 ospedalizzazioni (7,7% dei pazienti) a un costo di 960 €	2	960 €	26	7,7%	1.919	74 €
AG43320-Pralsetinib (NSCLC RET+)	1 ospedalizzazione (1,6% dei pazienti) a un costo di 728 €	1	728 €	63	1,6%	728	12 €
AG43388-Pralsetinib (Tiroide MTC e DTC)^	–	0	0 €	17	0,0%	0	0 €
AL41528-Atezolizumab (NSCLC)	2 ospedalizzazioni (1,6% dei pazienti) a un costo di 1.848 €	2	1.848 €	125	1,6%	3.695	30 €
AL41711-Trastuzumab emtansine (Mammella HER2+)	4 ospedalizzazioni (0,3% dei pazienti) a un costo di 2.019 €	4	2.019 €	1.255	0,3%	8.075	6 €
AL41712-Atezolizumab (TNBC)	2 ospedalizzazioni (2,1% dei pazienti) a un costo di 1.848 €	2	1.848 €	94	2,1%	3.695	39 €
MA30130-Ocrelizumab (PPMS)	13 ospedalizzazioni (1,6% dei pazienti) a un costo medio di 2.335 €	17	2.335 €	1.045	1,6%	39.699	38 €
ML39740-Atezolizumab (Carcinoma uroteliale)	5 ospedalizzazioni (3,2% dei pazienti) a un costo medio di 1.919 €	7	1.919 €	222	3,2%	13.430	60 €
ML40066-Alectinib (NSCLC ALK+ II)	–	0	–	226	0,0%	0	0 €
MO29499-Alectinib (NSCLC ALK+ I)	–	0	–	21	0,0%	0	0 €
MO29746-Cobimetinib (Melanoma BRAF+)	14 ospedalizzazioni (6,1% dei pazienti) a un costo medio di 2.029 €	14	2.029 €	228	6,1%	28.404	125 €
<b>Totale</b>	<b>71 ospedalizzazioni (1,9% sulla popolazione totale in CUP) per un costo medio di 2.147 € per ricovero e di 41 € per tutti i pazienti in CUP</b>	<b>71</b>	<b>2.147 €</b>	<b>3.680</b>	<b>1,9%</b>	<b>152.421</b>	<b>41 €</b>
<b>Totale inclusi</b>	<b>70 ospedalizzazioni (2% sulla popolazione totale in CUP) per un costo medio di 2.167 € per ricovero e di 44 € per tutti i pazienti in CUP</b>	<b>70</b>	<b>2.167 €</b>	<b>3.485</b>	<b>2,0%</b>	<b>151.693</b>	<b>44 €</b>

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e DM 18/10/2012.

DLBCL: Linfoma diffuso a grandi cellule B; DTC: Carcinoma differenziato della tiroide; FL: Linfoma follicolare; MTC: Carcinoma midollare della tiroide; NSCLC: Tumore al polmone non a piccole cellule; PMBCL: Linfoma primitivo a cellule B del mediastino; PPMS: Sclerosi multipla primariamente progressiva; SMA: Atrofia muscolare spinale; tFL: Linfoma follicolare trasformato; TNBC: Cancro alla mammella triplo negativo.

terapeutiche e costi netti per il SSN (costo incrementale del programma e saldo netto degli effetti della costo-efficacia). Questi ultimi sono in genere positivi per i singoli programmi (Tab. 3) e per gli oncologici nel loro complesso, ma il dato su tutti i CUP è fortemente influenzato dal saldo netto negativo della costo-efficacia di ocrelizumab che è il CUP con il più alto numero di pazienti (Tab. supplementare A).

Il saldo complessivo del differenziale di costo negli studi di costo-efficacia è invece di poco positivo e fortemente influenzato dai valori di entrectinib (NSCLC ROS-1+) e, in misura minore, di atezolizumab (cancro alla mammella triplo negativo, TNBC).

La riduzione media del costo per paziente è compresa tra 5,2 mila euro e 16,6 mila euro.



**TABELLA 2 - Effetto economico dei CUP (dato complessivo)**

Totale			Totale oncologici		
Pazienti (numero) (a)	3.485		Pazienti (numero) (a)	2.440	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	11.106 €	18.809 €	Costo medio SoC (b)	7.779 €	18.781 €
Costo totale SoC (c)	38.705.625 €	65.550.029 €	Costo totale SoC (c)	18.981.234 €	45.825.638 €
Costo medio per CUP (d)	-2.400 €	-2.724 €	Costo medio per CUP (d)	2.627 €	2.164 €
Costo totale per CUP (e)	-8.364.211 €	-9.494.377 €	Costo totale per CUP (e)	6.410.532 €	5.280.366 €
Costo medio netto (f)	-13.506 €	-21.534 €	Costo medio netto (f)	-5.152 €	-16.617 €
- Netto CEA (h)	-9.628 €	-17.331 €	- Netto CEA (h)	-5.692 €	-16.694 €
- CEA (g)	-3.878 €	-4.203 €	- CEA (g)	540 €	77 €
Costo totale netto (i)	-47.069.836 €	-75.044.407 €	Costo totale netto (i)	-12.570.701 €	-40.545.271 €
- Netto CEA (l)	-33.553.522 €	-60.397.926 €	- Netto CEA (l)	-13.889.207 €	-40.733.611 €
- CEA (m)	-13.516.314 €	-14.646.480 €	- CEA (m)	1.318.506 €	188.340 €

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e altre fonti citate nella Tabella supplementare A.

SoC = Standard of Care (terapie alternative). Il costo medio/totale per SoC rappresenta un costo potenziale evitato dal CUP. Il costo medio/totale per CUP rappresenta il saldo di tutte le altre voci, eccetto il costo potenziale dello SoC (se negativo, vi è una riduzione di costo). Il costo medio/totale netto è il saldo complessivo delle due voci precedenti (se negativo, vi è una riduzione di costo). Nello specifico: (b) = (c/a); (d) = (e/a); (f) = (d-b); (i) = (e-c). Il costo medio è un costo per paziente. Il dato per l'analisi costo-efficacia (CEA) è il costo riferito al caso-base.

**TABELLA 3 - Effetto economico dei CUP (dato specifico per CUP)**

AG40661–Polatuzumab (DLBCL)			AL41711–Trastuzumab emtansine (Mammella HER2+)		
Pazienti (numero) (a)	151		Pazienti (numero) (a)	1.255	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	1.526 €	56.658 €	Costo medio SoC (b)	3.780 €	6.854 €
Costo totale SoC (c)	230.426 €	8.555.298 €	Costo totale SoC (c)	4.743.900 €	8.601.770 €
Costo medio per CUP (d)	603 €	345 €	Costo medio per CUP (d)	260 €	395 €
Costo totale per CUP (e)	91.006 €	52.048 €	Costo totale per CUP (e)	325.866 €	495.291 €
Costo medio netto (f)	-923 €	-56.313 €	Costo medio netto (f)	-3.520 €	-6.459 €
- Netto CEA (h)	-1.181 €	-56.313 €	- Netto CEA (h)	-3.520 €	-6.594 €
- CEA (g)	258 €	nd	- CEA (g)	nd	135 €
Costo totale netto (i)	-139.420 €	-8.503.250 €	Costo totale netto (i)	-4.418.034 €	-8.106.479 €
- Netto CEA (l)	-178.378 €	-8.503.250 €	- Netto CEA (l)	-4.418.034 €	-8.275.904 €
- CEA (m)	38.958 €	nd	- CEA (m)	nd	169.425 €
AG40852–Entrectinib (NSCLC ROS–1+)*			AL41712–Atezolizumab (TNBC)		
Pazienti (numero) (a)	14		Pazienti (numero) (a)	94	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	79.019 €		Costo medio SoC (b)	7.036 €	
Costo totale SoC (c)	1.106.272 €		Costo totale SoC (c)	661.403 €	
Costo medio per CUP (d)	80.319 €		Costo medio per CUP (d)	2.178 €	
Costo totale per CUP (e)	1.124.466 €		Costo totale per CUP (e)	204.761 €	
Costo medio netto (f)	1.300 €		Costo medio netto (f)	-4.858 €	
- Netto CEA (h)	-79.019 €		- Netto CEA (h)	-6.997 €	
- CEA (g)	80.319 €		- CEA (g)	2.139 €	
Costo totale netto (i)	18.194 €		Costo totale netto (i)	-456.642 €	
- Netto CEA (l)	-1.106.272 €		- Netto CEA (l)	-657.708 €	
- CEA (m)	1.124.466 €		- CEA (m)	201.066 €	

(Continua)



TABELLA 3 - (Continua)

AG42295–Mosunetuzumab (FL)			MA30130–Ocrelizumab (PPMS)		
Pazienti (numero) (a)	3		Pazienti (numero) (a)	1.045	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	14.952 €	117.839 €	Costo medio SoC (b)	18.875 €	
Costo totale SoC (c)	44.856 €	353.517 €	Costo totale SoC (c)	19.724.392 €	
Costo medio per CUP (d)	0 €	258 €	Costo medio per CUP (d)	-14.139 €	
Costo totale per CUP (e)	0 €	774 €	Costo totale per CUP (e)	-14.774.744 €	
Costo medio netto (f)	-14.952 €	-117.581 €	Costo medio netto (f)	-33.014 €	
- Netto CEA (h)	-14.952 €	-117.839 €	- Netto CEA (h)	-18.818 €	
- CEA (g)	nd	258 €	- CEA (g)	-14.196 €	
Costo totale netto (i)	-44.856 €	-352.743 €	Costo totale netto (i)	-34.499.135 €	
- Netto CEA (l)	-44.856 €	-353.517 €	- Netto CEA (l)	-19.664.315 €	
- CEA (m)	nd	774 €	- CEA (m)	-14.834.820 €	
AG42296–Glofitamab (DLBCL, tFL, PMBCL)			ML39740–Atezolizumab (Carcinoma uroteliale)		
Pazienti (numero) (a)	26		Pazienti (numero) (a)	222	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	7.576 €		Costo medio SoC (b)	3.674 €	32.223 €
Costo totale SoC (c)	196.976 €		Costo totale SoC (c)	815.602 €	7.153.506 €
Costo medio per CUP (d)	74 €		Costo medio per CUP (d)	60 €	
Costo totale per CUP (e)	1.919 €		Costo totale per CUP (e)	13.430 €	
Costo medio netto (f)	-7.502 €		Costo medio netto (f)	-3.613 €	-32.163 €
- Netto CEA (h)	-7.502 €		- Netto CEA (h)	-3.613 €	-32.163 €
- CEA (g)	nd		- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-195.057 €		Costo totale netto (i)	-802.172 €	-7.140.076 €
- Netto CEA (l)	-195.057 €		- Netto CEA (l)	-802.172 €	-7.140.076 €
- CEA (m)	nd		- CEA (m)	nd	nd
AG43320–Pralsetinib (NSCLC RET+)			ML40066–Alectinib (NSCLC ALK+ II)*		
Pazienti (numero) (a)	63		Pazienti (numero) (a)	226	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	6.109 €		Costo medio SoC (b)	2.984 €	14.500 €
Costo totale SoC (c)	384.871 €		Costo totale SoC (c)	674.409 €	3.277.000 €
Costo medio per CUP (d)	-637 €		Costo medio per CUP (d)	0 €	
Costo totale per CUP (e)	-40.115 €		Costo totale per CUP (e)	0 €	
Costo medio netto (f)	-6.746 €		Costo medio netto (f)	-2.984 €	-14.500 €
- Netto CEA (h)	-6.016 €		- Netto CEA (h)	-2.984 €	-14.500 €
- CEA (g)	-730 €		- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-424.987 €		Costo totale netto (i)	-674.409 €	-3.277.000 €
- Netto CEA (l)	-379.002 €		- Netto CEA (l)	-674.409 €	-3.277.000 €
- CEA (m)	-45.984 €		- CEA (m)	nd	nd

AG43388–Pralsetinib (Tiroide MTC e DTC) <sup>^</sup>			MO29499–Alectinib (NSCLC ALK+ I)		
Pazienti (numero) (a)	17		Pazienti (numero) (a)	21	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	47.583 €	56.611 €	Costo medio SoC (b)	20.350 €	44.860 €
Costo totale SoC (c)	808.903 €	962.383 €	Costo totale SoC (c)	427.350 €	942.060 €
Costo medio per CUP (d)	124 €		Costo medio per CUP (d)	106 €	-59.961 €
Costo totale per CUP (e)	2.115 €		Costo totale per CUP (e)	2.232 €	-1.259.175 €
Costo medio netto (f)	-47.458 €	-56.486 €	Costo medio netto (f)	-20.244 €	-104.821 €
- Netto CEA (h)	-47.458 €	-56.486 €	- Netto CEA (h)	-20.244 €	-44.754 €
- CEA (g)	nd	nd	- CEA (g)	nd	-60.067 €
Costo totale netto (i)	-806.787 €	-960.267 €	Costo totale netto (i)	-425.118 €	-2.201.235 €
- Netto CEA (l)	-806.787 €	-960.267 €	- Netto CEA (l)	-425.118 €	-939.828 €
- CEA (m)	nd	nd	- CEA (m)	nd	-1.261.407 €

AL41528–Atezolizumab (NSCLC)			MO29746–Cobimetinib (Melanoma BRAF+)		
Pazienti (numero) (a)	125		Pazienti (numero) (a)	228	
	Min	Max		Min	Max
Costo medio SoC (b)	9.395 €	33.761 €	Costo medio SoC (b)	33.824 €	41.274 €
Costo totale SoC (c)	1.174.393 €	4.220.110 €	Costo totale SoC (c)	7.711.872 €	9.410.472 €
Costo medio per CUP (d)	6.479 €		Costo medio per CUP (d)	16.995 €	
Costo totale per CUP (e)	809.920 €		Costo totale per CUP (e)	3.874.932 €	
Costo medio netto (f)	-2.916 €	-27.282 €	Costo medio netto (f)	-16.829 €	-24.279 €
- Netto CEA (h)	-2.916 €	-27.282 €	- Netto CEA (h)	-16.829 €	-24.279 €
- CEA (g)	nd	nd	- CEA (g)	nd	nd
Costo totale netto (i)	-364.473 €	-3.410.190 €	Costo totale netto (i)	-3.836.940 €	-5.535.540 €
- Netto CEA (l)	-364.473 €	-3.410.190 €	- Netto CEA (l)	-3.836.940 €	-5.535.540 €
- CEA (m)	nd	nd	- CEA (m)	nd	nd

Fonti: Nostre elaborazioni su Database Roche e altre fonti citate nella Tabella supplementare A.

SoC = Standard of Care (terapie alternative). Il costo medio/totale per SoC rappresenta un costo potenziale evitato dal CUP. Il costo medio/totale per CUP rappresenta il saldo di tutte le altre voci, eccetto il costo potenziale dello SoC (se negativo, vi è una riduzione di costo). Il costo medio/totale netto è il saldo complessivo delle due voci precedenti (se negativo, vi è una riduzione di costo). Nello specifico: (b) = (c/a); (d) = (e/a); (f) = (d-b); (i) = (e-c). Il costo medio è un costo per paziente. Il dato per l'analisi costo-efficacia (CEA) è il costo riferito al caso-base.

La Tabella 3 illustra gli effetti economici per ogni CUP. Con la sola eccezione del CUP di entrectinib (nell'indicazione NSCLC ROS-1+), fortemente influenzato dall'incremento importante di costo nell'analisi costo-efficacia, tutti i CUP producono una riduzione netta di costo. Il programma con il risparmio complessivo più importante (34,5 milioni di euro) è quello di ocrelizumab (sclerosi multipla primariamente progressiva), risparmio dovuto soprattutto alla numerosità dei pazienti interessati, ma anche a una riduzione significativa dei costi unitari per paziente. La riduzione del costo unitario è massima per il CUP di mosunetuzumab (linfoma follicolare recidivato/refrattario) nello scenario di utilizzo del farmaco alternativo più costoso (idelalisib) e pari a 117,6 mila euro.

## Discussione

Il presente contributo ha analizzato gli effetti economici sul SSN di 14 CUP attivati in Italia da Roche su 3.485 pazienti, aggiornando e integrando una precedente analisi sul tema (9). Attualmente sono 93 i CUP attivati in Italia, di cui 17 nel 2023, vale a dire successivamente al dato riferito all'ultimo paziente tracciato nella presente analisi (agosto 2022) (12). Non è disponibile il numero di pazienti trattati nei CUP in Italia e non è quindi possibile valutare l'incidenza dei pazienti inclusi nei 14 CUP considerati rispetto al numero complessivo nazionale.

Dallo studio emerge come i CUP rappresentino una fonte di riduzione dei costi. Anche considerando i costi aggiuntivi

per il SSN (prestazioni diagnostiche oltre la pratica clinica e non rimborsate dall'azienda farmaceutica, gestione degli effetti collaterali gravi delle terapie nei CUP), incorporando l'effetto netto della terapia sul percorso prospettico del paziente e considerando il costo potenzialmente evitato di alternative, che, pur non essendo considerate "valide", vengono comunque utilizzate nella pratica clinica in assenza di altre soluzioni, i CUP hanno comportato un costo netto evitato per i 3.485 pazienti considerati compreso tra i 47 e i 75 milioni di euro (tra 13.506 e 21.534 euro per paziente trattato con farmaco nel CUP).

Non ci sono dati confrontabili se non lo studio di Jommi et al. (9): su 11 CUP e 2.713 pazienti, i costi evitati sono stati stimati tra 26 e 51 milioni euro (tra 9.769 e 18.653 euro per paziente).

In generale, l'inclusione del costo netto relativo a voci diverse da quelle dello studio pubblicato nel 2021 derivante dalle analisi di costo-efficacia (valore negativo se si considerano tutti i CUP) genera un aumento dei costi evitati per paziente.

L'unico altro studio sull'impatto economico dell'uso compassionevole (11) ha considerato 110 pazienti trattati su richiesta del farmaco per uso nominale, adottando un approccio diverso: lo studio ha stimato la spesa che il SSN avrebbe sostenuto se tali farmaci fossero stati disponibili al prezzo successivamente negoziato. Le stime del costo medio evitato per paziente sono quindi superiori a quelle del presente studio: in genere, il prezzo di nuovi farmaci è maggiore rispetto alle alternative terapeutiche. Il costo medio evitato sarebbe, secondo tale studio, di poco superiore ai 45.000 euro per paziente, con un risparmio complessivo di circa 5,5 milioni di euro.

L'analisi presenta alcuni limiti.

I dati di costo inseriti sono in parte effettivi (costi generati dal CUP) e in parte potenziali (costi evitati per il possibile mancato utilizzo di terapie alternative). Si tratta quindi di voci di costo eterogenee, ma questo avviene per qualunque analisi di impatto economico: anche nelle analisi di costo-efficacia, il costo della terapia è certo, anche se stimato; il costo degli eventi evitati è invece basato su valutazioni probabilistiche di tali eventi.

Il costo unitario dei farmaci è stato stimato sulla base di fonti non omogenee: se disponibili, sono stati utilizzati i costi effettivi desunti da schede di valutazione dei farmaci a livello regionale; nel caso di indisponibilità del dato, sono state utilizzate fonti pubbliche sia sul prezzo unitario sia sul dosaggio e sulla durata presunta della terapia.

La valorizzazione delle prestazioni aggiuntive (diagnostiche e di ricovero) è avvenuta sulla base delle tariffe vigenti al momento dell'ingresso del paziente in CUP. Il nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali è stato aggiornato, dopo diversi anni di latenza, solo nel 2023. Gli studi di costo-efficacia, utilizzati a integrazione dei costi di trattamento evitati e dei costi rilevati attraverso i dati CUP, derivano in prevalenza da studi non pubblicati. Si tratta della sezione dedicata agli studi economici nel Dossier che l'azienda ha prodotto per la negoziazione del P&R dei farmaci oggetto di CUP. Peraltro tale dato si riferisce in genere, nel caso siano state considerate più alternative terapeutiche, solo a una

(o comunque a un numero ristretto) delle stesse. Degli stessi studi si è presa poi in considerazione l'analisi nella prospettiva del SSN, considerando la necessità di stimare la variazione netta dei costi in tale prospettiva. In presenza di effetti sociali rilevanti il vantaggio economico sarebbe maggiore. Va poi sottolineato che le analisi di costo-efficacia hanno un orizzonte temporale di lungo periodo e sono frutto di simulazioni, mentre gli altri costi sono stati valutati con riferimento agli effetti rilevati dal database dei CUP. Si tratta però di un'inevitabile conseguenza del fatto che alcuni costi hanno espressione immediata (costo terapia, costi sorgenti di effetti collaterali), mentre altri derivano da valutazioni modellistiche (in assenza di dati *real-life*) degli effetti di lungo periodo generati da differenziali di efficacia.

Si tratta comunque di un disallineamento tipico di altre analisi: per esempio, le analisi di impatto sul budget fanno riferimento, analogamente a questa, a tutte le alternative utilizzate nella pratica clinica, mentre le analisi di costo-efficacia utilizzano in genere un solo comparatore (o un numero limitato di alternative terapeutiche).

Infine, alcuni costi di gestione dei CUP (costi amministrativi, costi associati a rischi medico-legali) non sono stati inclusi nell'analisi, in quanto complessi da stimare e, comunque, a carico in generale delle imprese.

## Conclusioni

Dallo studio emerge come i CUP rappresentino non solo un'opportunità di accesso anticipato alle terapie al di fuori del contesto sperimentale per patologie gravi e in assenza di valide alternative terapeutiche, ma anche una fonte di riduzione dei costi. Tali benefici vanno inquadrati nella più complessiva disamina dei programmi di accesso precoce dei farmaci, che, a fronte dei vantaggi esposti sopra, possono presentare problematiche nel caso i farmaci stessi non vengano poi rimborsati dal SSN.

Nel SSN sono stati attivati ulteriori strumenti di accesso precoce, ma a carico del SSN (Legge 648/96, che include sia farmaci in accesso precoce sia indicazioni di farmaci disponibili sul mercato non approvate e non in sviluppo ma di uso consolidato) o delle imprese, sulla base di fondi costituiti attraverso un contributo commisurato alle spese commerciali (Legge 326/03).

Avere evidenze sui benefici economici dei CUP rappresenta un ulteriore tassello per un inquadramento complessivo dell'impatto economico dei programmi/schemi di accesso precoce nel SSN. Le evidenze di impatto degli altri programmi sono invece limitate: per esempio, non è noto quale sia l'entità della spesa per farmaci inseriti in Lista 648. Tale programma di accesso precoce (e di utilizzo *off label* di farmaci in indicazioni non in sviluppo) potrebbe essere oggetto di un futuro approfondimento.

## Acknowledgements

Si ringraziano Claudia Arosio e Lisa Stagi per la raccolta dei dati interni, inclusi i dati di farmacovigilanza, relativi ai programmi di uso compassionevole inclusi in questo studio.





## Disclosures

**Conflict of Interest:** CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work; FP is an employee of Roche; GG is an employee of Roche; MC has no conflict of interest to declare.

**Financial support:** This research has been performed by CERGAS SDA Bocconi with the financial support of Roche S.p.A.

## Bibliografia

- Polak TB, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Expanded Access as a source of real-world data: an overview of FDA and EMA approvals. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1819-1826. [CrossRef PubMed](#)
- Polak TB, Cucchi DGJ, van Rosmalen J, Uyl-de Groot CA. Real-world data from expanded access programmes in health technology assessments: a review of NICE technology appraisals. *BMJ Open*. 2022;12(1):e052186. [CrossRef PubMed](#)
- Bunnik EM, Aarts N. The Role of Physicians in Expanded Access to Investigational Drugs: A Mixed-Methods Study of Physicians' Views and Experiences in The Netherlands. *J Bioeth Inq*. 2021;18(2):319-334. [CrossRef PubMed](#)
- Bunnik EM, Aarts N. What do patients with unmet medical needs want? A qualitative study of patients' views and experiences with expanded access to unapproved, investigational treatments in the Netherlands. *BMC Med Ethics*. 2019;20(1):80. [CrossRef PubMed](#)
- Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract*. 2023 May 17;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)
- Pham FY, Jacquet E, Taleb A, et al. Survival, cost and added therapeutic benefit of drugs granted early access through the French temporary authorization for use program in solid tumors from 2009 to 2019. *Int J Cancer*. 2022;151(8):1345-1354. [CrossRef PubMed](#)
- Cogez F, Gervais M, Cardon SC, et al. Is an early access program for an oncology drug an asset in the French pricing and reimbursement pathway? *Value in Health*. 2022, POSB211 ([Online](#)) (Accessed November 2023).
- Jacquet E, Kerouani-Lafaye G, Grude F, et al. Comparative study on anticancer drug access times between FDA, EMA and the French temporary authorisation for use program over 13 years. *Eur J Cancer*. 2021;149:82-90. [CrossRef PubMed](#)
- Jommi C, Pantellini F, Stagi L, Verykiou M, Cavazza M. The economic impact of compassionate use of medicines. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):1303. [CrossRef PubMed](#)
- Pilunni D, Navarra P. Compassionate drug uses in Italy. Analysis of regional and local diffusion. *Ann Ist Super Sanita*. 2023;59(1):43-50. [PubMed](#)
- Pilunni D, Daloisio V, Campopiano R, Pani M, Navarra P. Compassionate drug uses and saving for the national health system: the case study of Fondazione Policlinico Gemelli. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(20):6365-6377. [PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) Farmaci uso compassionevole [Online](#) (Accessed November 2023).

# Determining value in the treatment of activated PI3K $\delta$ syndrome in Spain: a multicriteria decision analysis from the perspective of key stakeholders

María Reyes Abad<sup>1</sup>, Carmen Alerany<sup>2</sup>, Laia Alsina<sup>3</sup>, Eduardo López Granados<sup>4</sup>, Olaf Neth<sup>5</sup>, Jose Luis Poveda<sup>6</sup>, Jacques G. Rivière<sup>7-9</sup>, Carlos Rodríguez-Gallego<sup>10</sup>, Joanne B. Tutein Nolthenius<sup>11</sup>, Raquel Figueiredo<sup>11</sup>, Silvia Subías Labazuy<sup>12</sup>, Alicia Gil<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, H.U. Miguel Servet, Zaragoza - Spain

<sup>2</sup>Pharmacy Department, H.U. Vall d' Hebron, Barcelona - Spain

<sup>3</sup>Clinical Immunology and Primary Immunodeficiencies Unit, Pediatric Allergy and Clinical Immunology Department, H. Sant Joan de Déu. Institut de Recerca Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona, Barcelona - Spain

<sup>4</sup>Immunology Department, H.U. La Paz, Madrid - Spain

<sup>5</sup>Paediatric Infectious Diseases, Rheumatology and Immunology Unit H.U. Virgen del Rocío, Seville - Spain

<sup>6</sup>Pharmacy Department H.U. i Politècnic La Fe, Valencia - Spain

<sup>7</sup>Paediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, H.U. Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona - Spain

<sup>8</sup>Infection and Immunity in Pediatric Patients Research Group, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), H.U. Vall d'Hebron, Barcelona - Spain

<sup>9</sup>Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies, Medical University of South Carolina, Barcelona - Spain

<sup>10</sup>Department of Immunology, H.U. of Gran Canaria Dr. Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria - Spain

<sup>11</sup>Pharming Technologies B.V., Leiden - The Netherlands

<sup>12</sup>Omakase Consulting S.L., Barcelona - Spain

## ABSTRACT

**Introduction:** Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K) $\delta$  syndrome (APDS) is an ultra-rare inborn error of immunity (IEI) combining immunodeficiency and immune dysregulation. This study determined what represents value in APDS in Spain from a multidisciplinary perspective applying multicriteria decision analysis (MCDA) methodology.

**Methods:** A multidisciplinary committee of nine experts scored the evidence matrix. A specific framework for orphan drug evaluation in Spain and the weights assigned by a panel of 98 evaluators and decision-makers was used. Re-evaluation of scores was performed.

**Results:** APDS is considered a very severe disease with important unmet needs, including misdiagnosis and diagnostic delay. Current management is limited to treatment of symptoms with off-label use of therapies supported by limited evidence. Therapeutic benefit is partial, resulting in limited disease control. Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the only potential curative alternative, is restricted to a reduced patient population and without evidence of long-term efficacy or safety. All options present a limited safety profile. Data on patients' quality of life are lacking. APDS is associated with high pharmacological, medical and indirect costs.

**Conclusions:** APDS is considered a severe disease, with limited understanding by key stakeholders of how treatment success is assessed in clinical practice, the serious impact that has on patients and the associated high economic burden. This study brings to light how MCDA methodology could represent a useful tool to complement current clinical and decision-making methods used by APDS experts and evaluators.

**Keywords:** Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K) $\delta$  syndrome (APDS), Decision-making, Multicriteria decision analysis (MCDA), Rare disease

Received: February 7, 2024

Accepted: April 24, 2024

Published online: May 22, 2024

Corresponding author:

Alicia Gil

email: [agil@omakaseconsulting.com](mailto:agil@omakaseconsulting.com)

## Introduction

Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K) $\delta$  syndrome (APDS) is a very severe and complex disease, an ultra-rare inborn error of immunity (IEI), estimated to affect fewer than 1-2 persons per 1,000,000 worldwide, caused by



autosomal-dominant mutations in genes coding for subunits of PI3K $\delta$  (1). These lead to hyperactive signalling of the PI3K $\delta$ /Akt/mTOR pathway (2), resulting in abnormal development and maturation of immune cells, immunodeficiency and immune dysregulation (2,3).

Most patients are diagnosed in childhood-adolescence (median diagnosis age at 12 years [6.5-21.5] (2)) presenting with a wide variety of clinical manifestations (3,4). Over 90% of patients experience some form of disease manifestation by the time they are 6 years old (2). The clinical course is generally unpredictable and heterogeneous from patient to patient. Due to the progressive nature of APDS, patients are likely to experience an increased risk of disease complications over time (e.g. severe upper respiratory infections, development of benign lymphoproliferation and, subsequently, development of autoimmunity and gastrointestinal manifestations (2,3)). These may result in life-threatening complications and, together with haematologic malignancies, particularly B-cell lymphoma, contribute to the majority of deaths (3).

There are currently no approved treatments for APDS in Spain. Disease management is limited to symptomatic treatments including antimicrobials, immunoglobulin replacement therapy (IRT) and off-label immunosuppressants and immunomodulators (corticosteroids, rituximab and sirolimus) which do not change the natural history of the disease, do not resolve all disease symptoms and are associated with severe adverse events (AEs) (2,3). Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) represents the only potential curative therapy. Given its associated morbidity, patients with APDS (and their caregivers) are expected to experience impaired quality of life (QoL) as commonly seen with other IEI (5). There is currently no specific guideline, protocol, consensus document or treatment algorithm on APDS available in Spain (nor globally) to support decision-making.

It is widely recognised that healthcare systems face distinct challenges for the evaluation and decision-making of medicines for rare and ultra-rare conditions (6). Key reasons include lack of disease awareness and knowledge and its unmet needs, impeding to ascertain the value contribution of any new treatment.

Since information on APDS is scarce, it is of interest to generate evidence on the current situation and unmet needs as well as to determine what represents value when evaluating treatment alternatives so as to drive informed evaluation and decision-making by healthcare systems.

Reflective multicriteria decision analysis (MCDA) offers a methodological framework that allows determination of what represents value in a given medical condition, considering all criteria relevant for healthcare decision-making in a transparent and systematic manner and from the perspective of relevant stakeholders. MCDA methodology is already being used by regional healthcare services, health technology assessment agencies and hospital pharmacy services in Spain, especially in complex areas such as rare and ultra-rare diseases and evaluation of orphan drugs (ODs) (7).

The aim of this study was to apply MCDA methodology to determine and discuss what represents value in the treatment of APDS through a multidisciplinary perspective in Spain.

## Methods

### Study design

The study was designed following good methodological practices (8,9). The MCDA framework specifically developed and validated by Spanish stakeholders involved in the evaluation of ODs and decision-making at national, regional and hospital level was selected (10).

### Panel design and training

A multidisciplinary panel of nine experts from reference centres in IEI (five physicians and four hospital pharmacists [HPs] from six Spanish regions) was invited to participate online in November 2022. Physicians were chosen based on their practical experience in managing APDS patients. HPs are experts in evaluation and decision-making. The study was coordinated by the consultancy company. The training (explaining the methodology and its interpretation) of the experts participating in the MCDA was conducted by the consultancy company.

### Adapted MCDA value framework

An adaptation of the EVIDEM MCDA framework was used. The adaptation was developed for the evaluation of ODs in Spain by a group of Spanish evaluators (10). The particularities presented by ODs (such as the limitation of information available or the differences in clinical development compared to non-ODs) were considered in the adaptation of the framework.

### Evidence matrix

A systematic literature review was conducted between August and September 2022 to retrieve relevant information for each of the OD MCDA framework criteria. Published evidence was searched using biomedical databases (PubMed/Medline, Cochrane, Medes). The search included published articles in English or Spanish without time span restriction complemented using grey literature sources (e.g. Google Scholar, clinical practice guidelines (CPGs), patient association websites and official European and Spanish healthcare evaluation bodies' webpages). A total of 75 publications were finally included for the synthesis of evidence. Retrieved information was used to populate the MCDA OD framework criteria shown in Table 1.

### Matrix scoring

Experts scored the evidence matrix individually prior to group discussion of results (November 2022), during which all experts shared their scoring results and debated based on their individual rationale. Scoring was performed considering the information presented in the matrix and experts' own experience and perception. Quantitative criteria were scored using an ordinal scale that ranged from 0 to 5 in increasing order of value contribution perceived by the experts. Contextual criteria were scored in a categorical scale with three levels: negative, neutral and positive.



**TABLE 1** - Adapted multicriteria decision analysis value framework specifically developed for the evaluation of orphan drugs in Spain (10)

Quantitative criteria	
<b>Domain – Impact of the disease:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease severity</li> <li>• Unmet needs</li> </ul>	
<b>Domain – Results observed in:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efficacy/effectiveness</li> <li>• Safety/tolerability</li> <li>• Quality of life (patient-reported outcomes)</li> </ul>	
<b>Domain – Type of benefit:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutic impact</li> </ul>	
<b>Domain – Economic consequences:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cost of intervention</li> <li>• Other medical costs</li> <li>• Non-medical (indirect) costs</li> </ul>	
<b>Domain – Understanding the intervention:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quality of evidence</li> </ul>	
Contextual/Qualitative criteria	
<b>Domain – Regulatory context:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mandate and scope of healthcare system and population priorities and access</li> <li>• Common goal and specific interests</li> </ul>	
<b>Domain – Feasibility:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• System capacity and appropriate use of intervention</li> </ul>	

**Discussion meeting and retest**

An expert group meeting was performed with all participants to discuss the results obtained and the reasoning behind the scores of each criterion. After the session, participants were requested to repeat the scoring exercise to assess the consistency of results.

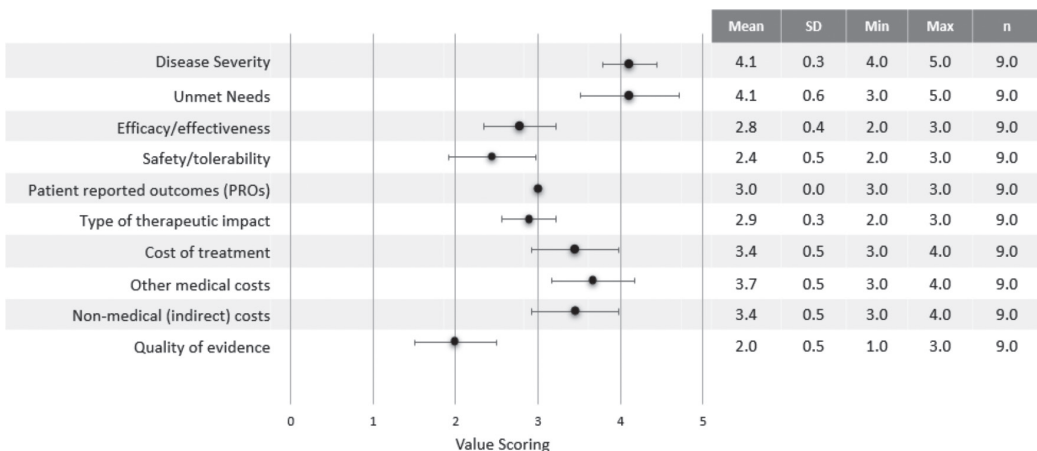
**Data analysis**

Value scores were collected individually from each participant, transferred to a common database and analysed using Microsoft Excel software. For each quantitative criterion, the mean, standard deviation (SD) and the range of minimum and maximum scores were calculated. Contextual criteria scoring was assessed as the percentage of experts considering each scoring option. Initial and final results (re-scoring after discussion) were analysed using the Wilcoxon test to assess for statistically significant differences.

**Results**

**Quantitative criteria scoring**

Quantitative criteria scores are shown in Fig. 1. “Severity of the disease” was one of the most highly scored criteria (4.1±0.3). APDS was considered a very severe and complex disease due to the associated morbidity and high risk of mortality. “Unmet needs” (4.1±0.6) was highly scored due to the lack of specific treatments and the substantial misdiagnosis and diagnosis delay. “Other medical costs” also received a high score (3.7±0.5) considering the high use of healthcare resources derived from the hospitalisations due to complications and the hospital administration of treatments like IRT. “Cost of treatment” received a significant score (3.4±0.5), due to the chronic use of a combination of therapies and specially HSCT, as well as “Non-medical costs” (3.4±0.5) due to the burden assumed by patients and their families/carers as patients need to visit the hospital regularly to receive treatment or due to complications. A score of 3.0±0.0 was assigned to “Patient-Reported Outcomes”, reflecting a perceived efficacy/safety balance of current alternatives. The “Therapeutic impact” of available treatments was considered moderate (2.9±0.3) as reported clinical outcomes are suboptimal. “Efficacy/effectiveness” was scored with 2.8±0.4 since current alternatives are partially effective and symptom-based, resulting in limited disease control. “Safety and Tolerability” was scored with 2.4±0.5 as the therapeutic options available have a moderate safety with limitations



**FIGURE 1** - Quantitative criteria value scoring results. Min = minimum; Max = maximum; n = number of experts; SD = standard deviation. The black dots correspond to the mean of the scores.



(i.e. immunosuppressants increasing infection risk or sirolimus presenting severe AEs over the long term). The “Quality of evidence” supporting currently available treatments was considered low (2.0±0.5) as the available data are based only on clinical experience and not on formal regulatory and/or published evidence.

**Qualitative (contextual) criteria scoring**

Figure 2 shows scoring results for contextual criteria.

“Mandate and scope of the healthcare system and population priorities and access”: most participants (67%) believe APDS is aligned with the Spanish National Health System (NHS) priorities as it is a rare disease; 33% assigned a neutral score since IEI (including APDS) is not reflected in healthcare plans. “Common Goals and specific Interests”: most participants scored positively (67%) believing that a new treatment for APDS should not encounter access barriers; 33% scored neutral given the lack of specific guidelines. “System capacity and appropriate use of intervention”: most participants (89%) scored positively considering that the Spanish NHS is well prepared for the introduction of a specific drug for the treatment of APDS. However, one expert (11%) scored neutral, highlighting some institutional limitations might exist for patients’ derivation to reference hospitals.

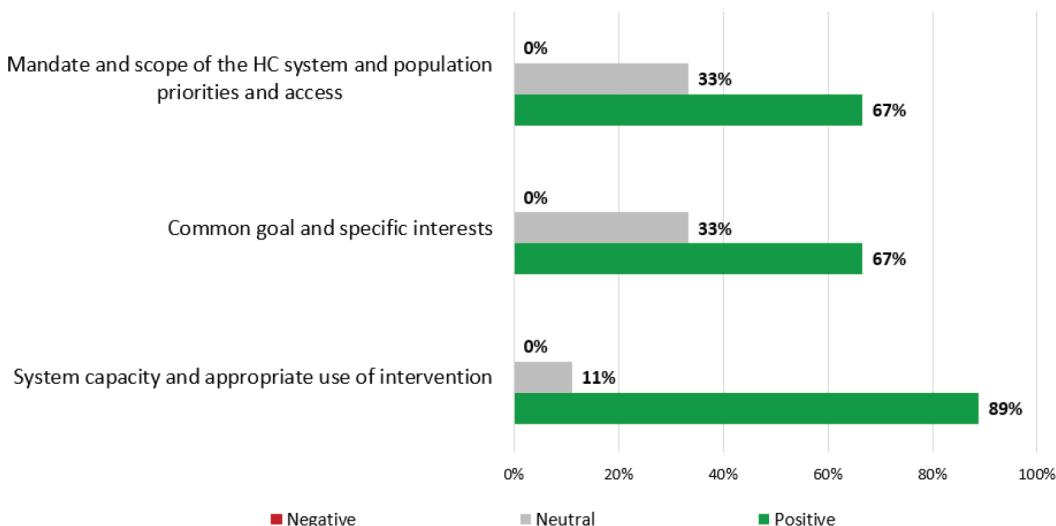
**Re-scoring**

The Wilcoxon test performed showed no statistically significant differences between initial scoring and re-scoring results except for the “Non-medical cost” criterion (−0.66; p<0.05). After re-scoring, mean scores increased slightly (+0.1) for the “Disease severity”, “Unmet needs” and the “Patient-Reported Outcomes” criteria. A larger increase in mean values was reported for the “Other Medical costs” (+0.3) and the “Indirect costs” (+0.6) criteria. Experts assigned lower scores to the “Efficacy/effectiveness” (−0.1), “Safety/tolerability” (−0.3), the “Cost of treatment” (−0.1) and the “Quality of evidence” (−0.2) criteria.

**Discussion**

To our knowledge, this represents the first study to determine current management and what represents value in APDS in Spain using reflective MCDA methodology and by a multidisciplinary panel of expert stakeholders involved in patients’ management, evaluation of treatments for rare diseases and decision-making. Criteria scoring and reflective group discussion allowed a holistic identification of key value drivers and the unmet needs for this disease.

APDS is considered a very severe disease. Immune deficiency and immune dysregulation can progress to irreversible organ damage and life-threatening complications, and especially B-cell lymphoma, usually associated with chronic Epstein-Barr virus infections, representing the main cause of mortality in APDS (2-4,11). APDS presents patient management challenges, including inter-patient heterogeneity and the presence of at least two severe symptoms in most patients: lymphoproliferation (>70% of patients) with progression to lymphoma and gastrointestinal manifestations. The high risk of lymphoma is concerning, presenting by the late teens or early adulthood (78% cumulative risk at 40 years of age, with a median age at diagnosis of malignancy of 19 years), representing the main cause of mortality (2). The lack of treatments specifically developed and approved for APDS, substantial misdiagnosis and diagnosis delay remain key challenges, with many patients suffering from recurrent severe infections since childhood leading to a marked worsening of prognosis. Because of the complexity of disease management, experts identified the need for a consensus protocol in order to establish best practices and support decision-making. Current available alternatives are only partially effective and symptom-based, resulting in limited disease control. Antimicrobial prophylaxis and IRT were considered partially effective in preventing and controlling the risk of infections but do not target the core underlying cause of immune dysregulation or immune deficiency. Immunosuppressant and immunomodulatory agents only have partial effect against lymphoproliferation with limited



**FIGURE 2** - Qualitative (contextual) criteria value scoring results. HC = healthcare.



benefit when treating gastrointestinal manifestations (e.g. enteropathy) without reducing the risk of infections. HSCT use is limited to a small subset of patients (9%-13%) (2,3,12-14), particularly in those with severe infections and/or dysregulation (gastrointestinal disease) and lymphoma and sometimes requiring multiple transplants.

The lack of published, long-term data represents a major limitation to assess the effectiveness of current treatments, including HSCT. Current options present limitations in their safety and tolerability profiles: IRT is generally well tolerated. In contrast, sirolimus is associated with severe AEs, including pancreatic atrophy, metabolic complications, thrombosis, aphthous ulcers and stomatitis, which are difficult to manage and may even increase the risk of malignancy (2,3,15). HSCT is associated with AEs in 91% of patients with APDS, including infectious complications, graft-versus-host disease, organ toxicity and renal failure and transplant-related mortality reported in 14% of patients after 2 years (13,14). There is no clear guidance on whether and when to perform HSCT in APDS patients. Spanish consensus guidelines (2020) recommended that, in patients with common variable immunodeficiency phenotype with immune dysregulation (including autosomal-dominant PI3K $\delta$  mutations), HSCT should be considered after an individual has failed first-line therapies with abatacept, PI3K or JAK inhibitors, or in cases of incomplete response (16). No long-term data are available to determine whether HSCT addresses the manifestations of hyperactive PI3K outside of the immune system. Therefore, it is unknown whether it fully targets the underlying disease. In this sense, experts claimed for the need of a targeted therapy that achieves this objective, providing predictable and long-term symptom control.

Severe and recurrent APDS symptoms can substantially impact on the QoL of these patients. The lack of published data and of specific APDS QoL questionnaires was considered as a major limitation and a specific unmet need. Besides, the need for several prophylactic and chronic treatments for multiple symptoms makes it difficult to assess the directly measurable QoL benefit of long-term treatment.

Treating APDS involves considerable pharmaceutical burden and pharmacological costs with the need to co-administer several therapies, even higher for HSCT, which in APDS patients can be up to three times more expensive than the average HSCT cost given the potential associated complications (e.g. use of defibrotide for liver problems derived from the transplant) and the need for chronic IRT treatment post-transplant. APDS involves considerable use of medical resources, which increases significantly with age due to complications such as pulmonary sequelae or the development of lymphoma requiring frequent, extended follow-up visits, hospitalisations and complementary care. APDS is perceived to be associated with relevant indirect costs due to the burden and productivity losses assumed by patients. The quality of evidence regarding available treatments is low, based on clinical experience, cohort studies and case series. At the time of the study there were no clinical trials published to support the repositioning of currently used off-label alternatives. Recently, a randomised, placebo-controlled phase 3 trial study observed the selective PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib which targets the root cause of the disease, reducing

lymphadenopathy and significantly increasing naïve B-cell percentage, while being overall well tolerated (17). In addition to leniolisib, two other PI3K $\delta$  inhibitors have been investigated in APDS: nemoralisib (18) and seletalisib (19).

Re-scoring scores after reflexive group discussion increased slightly for the "Disease severity" criterion due to the difficulty of symptom management and the associated high risk of lymphoma. Higher increases in mean scoring values for "Other Medical costs" and "Indirect costs" criteria reflected the sharing of clinicians' personal experience on associated burden for patients and families. On the other hand, re-scoring values were lower for "Efficacy/effectiveness" mainly due to the lack of long-term data demonstrating durable and predictable symptom control with current options and for "Safety/tolerability" due to strong concern about the severe AEs associated with the chronic use of sirolimus and the important safety risks associated with HSCT discussed during the group session. Mean re-scoring of "Cost of treatment" lowered slightly since it was understood that, although the HSCT cost is very high, it only applies to a small proportion of patients. The "Quality of evidence" scored lower in re-scoring, as the experts considered there is lack of formal published evidence.

The concept of what represents value in a given condition can vary among healthcare professionals, resulting in a range of definitions. The reflective component of the MCDA methodology used in this study allowed to understand and discuss the rationale behind experts' scores for each value criterion, and to understand the perspectives of different stakeholder profiles contributing to increased awareness and knowledge and collegiate decision-making.

Changes in re-scores after discussion showed how some experts changed their perceptions after gaining knowledge and understanding the rationale provided by colleagues who shared their own practical experience with managing APDS patients. This is especially relevant in ultra-rare diseases, for which no/limited published evidence is usually available. Spanish experts recommended promoting identification and registration of patients with APDS at international level to contribute to much needed evidence generation. Increased APDS awareness across the wide medical community is necessary, as potential cases may not be recognised and timely referred to expert immunologists. Experts claimed for the need of a consensus protocol to ensure efficient coordination across levels of care and to establish best practices in the care pathway for these patients in Spain.

This study has several strengths. Using MCDA methodology, each criterion was evaluated systematically, transparently and objectively. The experts classified the exercise as useful and that the exchange of opinions enriched individual analysis and assessments, reflected during group discussion and changes during re-scoring. The experts were selected based on their practical expertise, while trying to achieve a balanced geographical representation.

However, this study has some first, the limited number of experts participating in the study. The reason for choosing a relatively small panel size in MCDA exercises facilitates group discussions and sharing of perspectives, allowing an in-depth analysis of the different value criteria. Nonetheless,



the number of experts involved in this study is in accordance with those from previous, similar MCDA studies (10,16,20) and resembles the number of experts participating in regional and hospital evaluation committees in Spain. Additional future work with a larger group of experts could be warranted to validate and complement the study findings. Secondly, this study does not include the patients' perspective. At present, patient representatives are not routinely involved in evaluation and/or decision-making processes in Spain. Therefore, in order to reflect the current situation, they were not involved. And finally, at the time of this study, lack of data and published evidence may have affected the scoring. Thus, results might change when new data become available.

## Conclusions

Reflective MCDA methodology has allowed the determination of what represents value and the identification of key unmet needs in APDS from the point of view of a multidisciplinary group of experts, considering a wide range of criteria to drive clinical assessment, evaluation and decision-making. It is expected that this study will raise awareness, promote further work to fill evidence gaps and contribute to informed decision-making in APDS.

## Abbreviations (alphabetical order)

AEs = adverse events; APDS = activated PI3K $\delta$  syndrome; HPs = hospital pharmacists; HSCT = haematopoietic stem cell transplantation; IEI = inborn error of immunity; IRT = immunoglobulin replacement therapy; MCDA = multicriteria decision analysis; NHS = National Health System; ODs = orphan drugs; PI3K $\delta$  = phosphoinositide 3-kinase (PI3K)  $\delta$ ; PROs = patient-reported outcomes; QoL = quality of life.

## Disclosures

**Conflict of Interest:** RA has received honoraria from Akcea Therapeutics, Biogen, Boehringer Ingelheim, Clovis Oncology, CSL Behring, Janssen, Sobi, Pharming Group N.V., Sanofi and Zogenix International, also receiving honoraria from Pharming for participation in this study; CA, LA, ELG, JLP and CR have received honoraria from Pharming for participation in this study; ON has received consultation honoraria from Pharming and invited as a speaker by Grifols; JGR has participated in remunerated medical advisory board for Pharming; JBT and RF are employees of Pharming. SS and AG are employees of Omakase Consulting which received funding from Pharming to develop and conduct this study and the elaboration of the manuscript. None of the authors have received honoraria for the review of the manuscript.

**Financial support:** This study was sponsored by Pharming Group N.V.

**Authors contribution:** AG has been responsible for the conceptualisation and design of the study; MRA, CA, LA, ELG, ON, JLP, JGR, CRG performed the scores; JBT, RF and SS analysed the data; AG developed the draft of this manuscript. All authors have reviewed and approved this manuscript.

**Availability of Data and Material:** The datasets used and analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Consent for publication:** All co-authors have consented to publication of this manuscript.

## References

- Vanselow S, Wahn V, Schuetz C. Activated PI3K $\delta$  syndrome – reviewing challenges in diagnosis and treatment. *Front Immunol.* 2023;14:1208567. [PubMed CrossRef](#)
- Maccari ME, Wolkewitz M, Schwab C, et al; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(4):984-996.e10. [Online CrossRef PubMed](#)
- Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):210-218.e9. [CrossRef PubMed](#)
- Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):597-606.e4. [CrossRef PubMed](#)
- Peshko D, Kulbachinskaya E, Korsunskiy I, et al. Health-related quality of life in children and adults with primary immunodeficiencies: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1929-1957.e5. [Online CrossRef PubMed](#)
- Badia X, Gil A, Poveda-Andrés JL, Shepherd J, Tort M. Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain. *Farm Hosp.* 2019;43(4):121-127. [Online PubMed](#)
- Gilbert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, et al. Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2017;33(1):111-120. [CrossRef PubMed](#)
- Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – emerging good practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Heal [Internet].* 2016 Mar 1 [cited 2023 Dec 18];19(2):125-137. [Online](#)
- Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making – an introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Heal [Internet].* 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 18];19(1):1-13. [Online](#)
- Badia X, Chugani D, Abad MR, et al. Development and validation of an MCDA framework for evaluation and decision-making of orphan drugs in Spain. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2019;7(7-8):363-372. [CrossRef](#)
- Badia X, Calleja M, Mirco A, Poveda J, Gil A. HT6 – Do Spain and Portugal evaluators and decision makers give the same importance to evaluation criteria of innovative medicines? *Value Heal [Internet].* 2018 Oct 1 [cited 2023 Dec 18];21:S9. [Online](#)
- Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome: the European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol.* 2018;9:543. [CrossRef PubMed](#)
- Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):410-421.e7. [CrossRef PubMed](#)
- Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase  $\delta$  syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):266-275. [Online CrossRef PubMed](#)



15. Berglund LJ. Modulating the PI3K signalling pathway in activated PI3K delta syndrome: a clinical perspective. *J Clin Immunol.* 2023;44(1):34. [Online CrossRef PubMed](#)
16. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making.* 2012;32(2):376-388. [CrossRef PubMed](#)
17. Fahy WA, Homayoun-Valiani F, Cahn A, et al. Nemiralisib in patients with an acute exacerbation of COPD: placebo-controlled, dose-ranging study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1637-1646. [Online CrossRef PubMed](#)
18. Begg M, Amour A, Jarvis E, et al. An open label trial of nemiralisib, an inhaled PI3 kinase delta inhibitor for the treatment of activated PI3 kinase delta syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2023;79:102201. [CrossRef PubMed](#)
19. Diaz N, Juarez M, Cancrini C, et al. Seletalisib for activated PI3K $\delta$  syndromes: open-label phase 1b and extension studies. *J Immunol.* 2020;205(11):2979-2987. [CrossRef PubMed](#)
20. Gasol M, Paco N, Guarga L, Bosch JÀ, Pontes C, Obach M. Early access to medicines: use of multicriteria decision analysis (MCDA) as a decision tool in Catalonia (Spain). *J Clin Med.* 2022;11(5):1353. [CrossRef PubMed](#)



# Quale efficacia degli strumenti di governance prescrittiva? Risultati dall'applicazione delle note AIFA

Giaele Moretti<sup>1</sup>, Benedetta Dal Canto<sup>1,2</sup>, Francesco Attanasio<sup>3</sup>, Alma Martelli<sup>2,4</sup>, Francesca Ferrè<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Management e Sanità, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa - Italy

<sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Pisa, Pisa - Italy

<sup>3</sup>Settore Politiche del farmaco e appropriatezza, Regione Toscana, Firenze - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Farmacia, Università di Pisa, Pisa - Italy

<sup>5</sup>Centro di Ricerca e Alta Formazione in Health Administration, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università Statale di Milano, Milano - Italy

## How effective are prescriptive governance tools? Results from the application of AIFA notes

**Introduction:** Prescription appropriateness is crucial for healthcare, balancing scientific evidence, optimal benefit/risk ratios and cost-effectiveness in alignment with the National Health System (NHS) sustainability. In Italy, various governance tools, including Notes AIFA, regulate drug reimbursements. This research aims to evaluate the impact of the introduction of Notes AIFA in curbing consumption and expenditures and assessing their lasting effects. We evaluate the effect generated by the Notes in terms of prescriptive appropriateness by assessing their effect on reducing overprescribing phenomena for drugs covered by the Notes. Note 96, focused on the prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults, is used as a case study to evaluate the short- and long-term effectiveness of these tools on prescribing behaviors.

**Methods:** Using a quasi-experimental approach, administrative data on pharmaceutical consumption in Tuscany over 60 months (22 pre- and 38 post-Note) were analyzed. Interrupted Time Series (ITS) analysis at regional, and local health authorities (LHAs), and primary care group practices (AFTs) was performed.

**Results and conclusions:** The ITS analysis showed an immediate reduction in consumption rates and spending post-Note 96. This real-world study highlights short-term effectiveness and suggests a positive long-term impact, despite recognizing a physiological increase in consumption at the regional level. The findings emphasize that ongoing continual monitoring of its effectiveness is imperative to promptly identify failures in implementation and mitigate the risk of consumption escalation, potentially reverting to pre-intervention levels.

**Keywords:** AIFA notes, Appropriateness, Pharmaceutical governance, Real-world evidence

## Introduzione

### *L'appropriatezza prescrittiva e l'uso delle Note nel panorama italiano*

La prescrizione appropriata di farmaci ne implica il corretto utilizzo per il trattamento di una condizione patologica, basandosi sulle evidenze scientifiche disponibili. Una prescrizione farmacologica è considerata appropriata quando rispetta le indicazioni cliniche e le modalità d'uso del farmaco, incluse la dose e la durata del trattamento. L'uso

appropriato dei farmaci comporta la scelta del farmaco più idoneo per il paziente, sulla base di un rapporto beneficio/rischio favorevole e considerando anche la sostenibilità per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'ente pubblico nazionale che regola i farmaci per uso umano. Per questo motivo, l'appropriatezza prescrittiva svolge un ruolo di grande rilevanza sia per l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti farmacologici che per l'efficiente allocazione delle risorse del SSN.

All'interno del contesto nazionale italiano, sono stati introdotti diversi strumenti di governance del farmaco con lo scopo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva. La regolamentazione ha nel tempo introdotto un'eterogeneità di strumenti volti a ottimizzare le prescrizioni e l'uso dei medicinali. Tra i più significativi si annoverano le Note AIFA (per semplicità, nel testo saranno indicate come Note), i Piani Terapeutici e i Registri di Monitoraggio. Le Note costituiscono uno strumento regolatorio in grado di stabilire le condizioni terapeutiche per le quali un determinato medicinale risulta essere rimborsabile dal SSN (1) e vengono aggiornate e revisionate

**Received:** January 26, 2024

**Accepted:** April 30, 2024

**Published online:** June 10, 2024

**This article includes supplementary materials**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Benedetta Dal Canto

email: [benedetta.dalcanto@santannapisa.it](mailto:benedetta.dalcanto@santannapisa.it)



periodicamente sulla base delle nuove evidenze scientifiche. I Piani Terapeutici rappresentano invece strumenti volti a garantire continuità nella prescrizione di farmaci a carico del SSN per specifiche patologie, facilitando l'integrazione tra il medico specialista e il medico di medicina generale. Infine, i registri di monitoraggio hanno lo scopo di garantire l'appropriatezza d'uso dei farmaci, soprattutto se innovativi e ad alto costo, in relazione alla loro indicazione terapeutica, associandoli agli eventuali Managed Entry Agreements (MEAs) (2).

Altri strumenti utili al governo del farmaco sono le Linee Guida, solitamente redatte da autorità sanitarie nazionali (per esempio, il National Institute for Health and Care Excellence in UK) o associazioni professionali, che forniscono raccomandazioni e indicazioni basate sulle evidenze scientifiche per l'uso sicuro ed efficace dei farmaci nella pratica clinica. L'applicazione di queste ultime può essere più o meno vincolante per il prescrittore. Nella maggior parte dei Paesi, queste sono concepite come orientamenti fondamentali per garantire un'assistenza efficiente e di elevata qualità, senza tuttavia prevalere sul giudizio professionale dei prescrittori (3). Sebbene le finalità delle Linee Guida possano apparire simili a quelle delle Note, le prime partono dal caso clinico e propongono di volta in volta le possibili terapie farmacologiche mentre le seconde partono dal farmaco, indicando per quali patologie e con quali condizioni i farmaci oggetto di Nota possono essere prescritti e rimborsati dal SSN.

Al fine di monitorare e valutare i consumi, l'appropriatezza e l'efficienza prescrittiva su base regionale e interregionale, i sistemi di misurazione e valutazione delle performance giocano un ruolo cruciale nella valutazione e nel monitoraggio degli strumenti di governo precedentemente descritti (4-6). Tuttavia, pochi studi si sono concentrati sulla valutazione dell'efficacia degli stessi sia a livello nazionale (7,8) che regionale; nell'ultimo caso spesso si tratta di analisi delle prescrizioni da database amministrativi (9-11).

### Obiettivo dello studio

Lo studio si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia a breve e a medio-lungo termine delle Note come strumento di gestione dell'appropriatezza prescrittiva. In particolare, la scelta di focalizzarsi sulla Nota 96 (per la prescrizione di farmaci a base di vitamina D) deriva dalla rilevanza sul territorio. Infatti, negli anni prima dell'introduzione della Nota si è registrato un incremento significativo nei consumi e nella spesa dovuto a fenomeni di potenziale inappropriata prescrizione dei farmaci oggetto di Nota non sostenuto da evidenze scientifiche. L'utilizzo improprio ha portato il colecalciferolo a essere la prima voce di spesa farmaceutica convenzionata nel 2019 a livello nazionale (12).

Attraverso un'analisi di serie temporali interrotte, vengono quindi esaminati gli effetti sul consumo e sulla spesa associati all'introduzione della Nota 96 per la prescrizione di farmaci impiegati nella prevenzione e nel trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto.

### Materiali e metodi

Lo studio adotta un disegno quasi sperimentale (13) basato sull'analisi delle serie temporali interrotte (*Interrupted*

*Time Series, ITS*) per valutare l'efficacia dell'introduzione della Nota 96 su dati di consumo e spesa nella Regione Toscana.

### Study setting

Il SSN italiano, istituito nel 1978 secondo il modello Beveridge, garantisce una copertura universale, finanziata principalmente dalla fiscalità generale, con una maggior parte dei servizi sanitari essenziali gratuiti al momento dell'erogazione. Il modello sanitario italiano è un sistema decentrato che, nel tempo, ha trasferito ampie responsabilità organizzative e di sostenibilità finanziaria in capo alle Regioni, inclusa la governance della spesa farmaceutica (14). A livello nazionale, AIFA è l'autorità responsabile delle attività regolatorie legate all'immissione in commercio dei farmaci, inclusa la negoziazione dei prezzi e dei rimborsi, della definizione di strumenti per la gestione del consumo e della spesa dei farmaci nonché del monitoraggio della spesa (15).

Il Sistema Sanitario della Regione Toscana, setting del presente studio, è organizzato in tre aziende sanitarie locali (AuSL) a cui afferiscono 38 ospedali a gestione diretta, quattro ospedali universitari e 26 distretti sanitari responsabili dell'organizzazione e dell'erogazione dei servizi territoriali. Le 3 AuSL sono raggruppate in tre Aree Vaste (AV), ognuna dotata di un'Azienda Ospedaliero-Universitaria di riferimento, e rappresentano la sede di attuazione della programmazione strategica facilitando il raccordo nella programmazione interaziendale anche per l'ambito farmaceutico, sempre nell'ottica di una stretta collaborazione con il settore regionale. Dal 2012 in Regione è stata avviata la riorganizzazione delle cure primarie a partire dalla creazione e dalla messa a regime delle Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT). L'AFT è quindi una forma organizzativa mono-professionale composta da circa 20-25 medici di medicina generale che operano in un territorio omogeneo e che condivide con le altre aggregazioni funzionali obiettivi e percorsi assistenziali, nonché strumenti per valutare la qualità dell'assistenza, Linee Guida e Audit (16). L'obiettivo principale è dunque quello di affidare ai medici afferenti, secondo obiettivi definiti e concordati con l'AuSL, la tutela della salute della popolazione di riferimento, omogeneizzando i percorsi, sviluppando l'assistenza sul paziente affetto da cronicità e favorendo l'empowerment dei propri assistiti (17).

La Regione Toscana si caratterizza per una forte centralizzazione delle decisioni che riguardano la governance della spesa farmaceutica. Tra le azioni promosse a livello regionale si annoverano il potenziamento della distribuzione diretta dei prodotti farmaceutici, la razionalizzazione del processo di approvvigionamento tramite gare di acquisto centralizzate e l'adozione di strumenti gestionali come il budgeting e il pay for performance, oltre ad azioni che mirano a guidare le scelte prescrittive verso farmaci non coperti da brevetto e/o che presentano un costo inferiore. In questo panorama sono poi applicati su base regionale gli strumenti di carattere nazionale come le Note AIFA, i piani terapeutici e i registri di monitoraggio. In Toscana, la prescrizione dei medicinali oggetto di Nota 96 avveniva in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale per i soggetti over 65, come da delibera regionale (18) e da accordi sugli incentivi da erogare ai medici di medicina generale (19). Tuttavia, nel 2018, per contrastare la notevole variabilità nelle prescrizioni sul territorio sono



stati introdotti obiettivi regionali volti alla razionalizzazione dei consumi e al contenimento della spesa (20).

### Dati

Le analisi sugli effetti generati della Nota 96 sono state condotte sui dati amministrativi relativi alla farmaceutica convenzionata della Regione Toscana per gli anni 2018-2022. I dati sono anonimizzati e utilizzati a livello aggregato in compliance con il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) 2016/679 e il Decreto legislativo 101/2018. Le analisi sono state svolte utilizzando i software SAS® 9.4 e STATA® 17.0.

I consumi mensili di confezioni, del tasso delle giornate di terapia (DDD) su popolazione e della spesa sono stati stimati per un periodo complessivo di 60 mesi, comprendente i 22 mesi precedenti all'implementazione della Nota (gennaio 2018-ottobre 2019) e i 38 mesi successivi (dicembre 2019-dicembre 2022). I costi sono stimati in euro (€) e calcolati dalla prospettiva del SSN, al lordo del *pay-back* e al netto degli sconti alle farmacie e della compartecipazione a carico del cittadino. Le analisi sono state svolte a livello aggregato-regionale, a livello di Area Vasta e a livello di AFT (gruppi di medici di medicina generale, MMG).

### Metodo

Per l'analisi ITS è stato impiegato un modello lineare generalizzato con distribuzione di Poisson per valutare se il trend post-intervento per le variabili considerate differisse significativamente dal trend pre-intervento, aggiustando per stagionalità.

Il modello di regressione segmentata utilizzato assume la seguente formula (21):

$$\hat{Y}_t = \beta_0 + \beta_1 \times T_t + \beta_2 \times X_t + \beta_3 \times X_t T_t + e_t$$

Dove  $\hat{Y}_t$  rappresenta la variabile di *outcome*,  $T_t$  rappresenta il tempo (in mesi) trascorso dall'inizio dello studio,  $X_t$  è una variabile *dummy* che rappresenta l'intervento, quindi l'introduzione della Nota (periodi di pre-intervento 0, altrimenti 1), e  $X_t T_t$  è un termine di interazione tra tempo e intervento.

Inoltre, la popolazione è stata inclusa come variabile di *offset* per convertire gli *outcome* in tassi e aggiustare per qualsiasi potenziale variazione della popolazione, nonostante quest'ultima sia rimasta relativamente stabile nel tempo. Per le analisi a livello regionale e di AV, la popolazione utilizzata è stata la popolazione residente per l'anno di riferimento. Per le analisi a livello di AFT, la popolazione è rappresentata dalla somma dei pazienti afferenti a ciascun medico di base facente parte dell'AFT.

### Risultati

Il tasso medio di confezioni mensili per 1.000 abitanti erogate in Regione Toscana nei 22 mesi precedenti all'introduzione della Nota si attesta a 47, con una spesa media mensile pari a 249 euro per 1.000 abitanti, un numero medio di giornate mensili di terapia per 1.000 abitanti pari a 6.057 DDD con un costo medio mensile per 100 giornate di terapia pari a 11 euro.

La Tabella 1 presenta i risultati dell'analisi ITS condotta a livello regionale e per le tre AV per i tre *outcome* di interesse:

**TABELLA 1** - Analisi its e variazioni di tendenza degli outcome considerati associati all'implementazione della nota tra il 2018 e il 2022

	Tasso per 1.000 residenti		Introduzione Nota*		Post-introduzione Nota**	
	Prima	Dopo	IRR (95% CI)	P value	IRR (95% CI)	P value
Tasso di confezioni						
Regione Toscana	47	29	0,575 (0,513-0,644)	0,000	1,011 (1,003-1,018)	0,003
AV Nord-Ovest	45	28	0,586 (0,539-0,637)	0,000	1,006 (1,001-1,012)	0,019
AV Centro	46	25	0,537 (0,477-0,603)	0,000	1,018 (1,010-1,025)	0,000
AV Sud-Est	54	38	0,590 (0,531-0,657)	0,000	0,998 (0,991-1,005)	0,603
Tasso di DDD						
Regione Toscana	6,057	3,694	0,561 (0,487-0,647)	0,000	0,996 (0,987-1,005)	0,375
AV Nord-Ovest	6,653	4,032	0,553 (0,490-0,623)	0,000	0,993 (0,985-1,001)	0,073
AV Centro	6,073	3,375	0,492 (0,421-0,575)	0,000	0,996 (0,986-1,006)	0,404
AV Sud-Est	5,115	3,798	0,604 (0,526-0,693)	0,000	0,991 (0,982-0,998)	0,046
Tasso di spesa						
Regione Toscana	249	168	0,585 (0,523-0,656)	0,000	1,011 (1,004-1,018)	0,003
AV Nord-Ovest	231	150	0,590 (0,537-0,649)	0,000	1,009 (1,003-1,015)	0,002
AV Centro	237	145	0,555 (0,487-0,633)	0,000	1,022 (1,013-1,030)	0,000
AV Sud-Est	299	240	0,612 (0,541-0,694)	0,000	0,997 (0,988-1,005)	0,417

\*Si considera l'effetto nel mese immediatamente successivo a quello dell'entrata in vigore della Nota.

\*\*Per la valutazione dell'effetto a lungo termine si considera l'effetto nei 38 mesi successivi all'introduzione della Nota.

DDD = *Defined Daily Dose*.



tasso di confezioni, tasso di giornate di terapia e tasso di spesa. La Tabella include anche, per tutti i livelli di analisi considerati, il tasso medio mensile nei mesi precedenti e successivi all'introduzione alla Nota. Rispetto alla valutazione dell'effetto dell'introduzione della Nota 96, nel mese immediatamente successivo (novembre 2019), si registra una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) dei tre *outcome* di interesse. In particolare modo, a livello regionale si verifica una contrazione del 43% in termini di confezioni erogate ( $p < 0,001$ ), del 44% di DDD ( $p < 0,001$ ) e del 42% per la spesa ( $p < 0,001$ ).

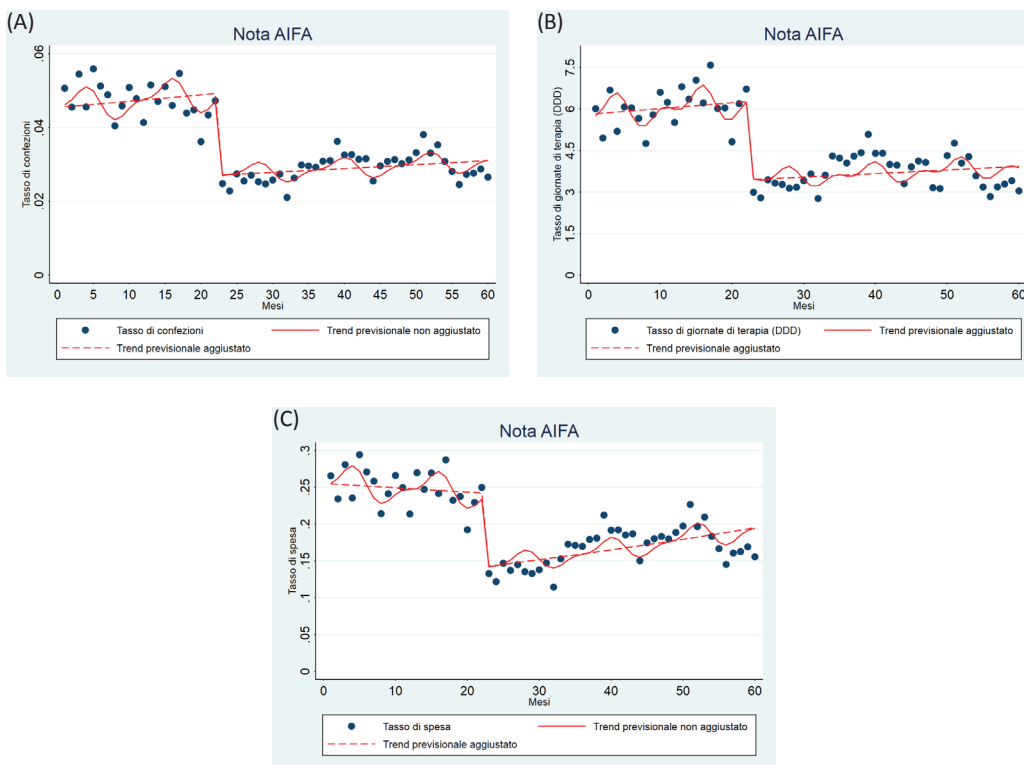
Nei mesi successivi e fino al termine del periodo di osservazione (dicembre 2022), si riscontra invece un trend mensile in aumento, in termini sia di numero di confezioni erogate ( $p = 0,003$ ) che di spesa ( $p = 0,003$ ), mentre il tasso di giornate di terapia mantiene una lieve diminuzione (-1%), anche se non statisticamente significativa, anche nel lungo periodo. Il costo medio mensile per 100 giornate di terapia nei 38 mesi dopo l'introduzione della Nota si riduce a 5 euro. L'andamento a livello di AV è quasi speculare a quello regionale, eccetto, per l'AV Sud-Est, che mantiene una lieve (-1%) riduzione significativa ( $p = 0,046$ ) in termini di giornate di terapia. Rispetto alla spesa, nonostante si registri anche in questo caso una lieve riduzione, la differenza non è significativa.

La Figura 1 mostra i risultati dell'analisi ITS a livello regionale degli outcome di interesse, aggiustati per stagionalità, nei tre momenti oggetto di analisi: pre-intervento, intervento e post-intervento. Dalle Figure è possibile evincere come già prima dell'introduzione della Nota si assiste a una leggera diminuzione della spesa, mentre si registra un leggero aumento nelle giornate di terapia e nel numero di confezioni.

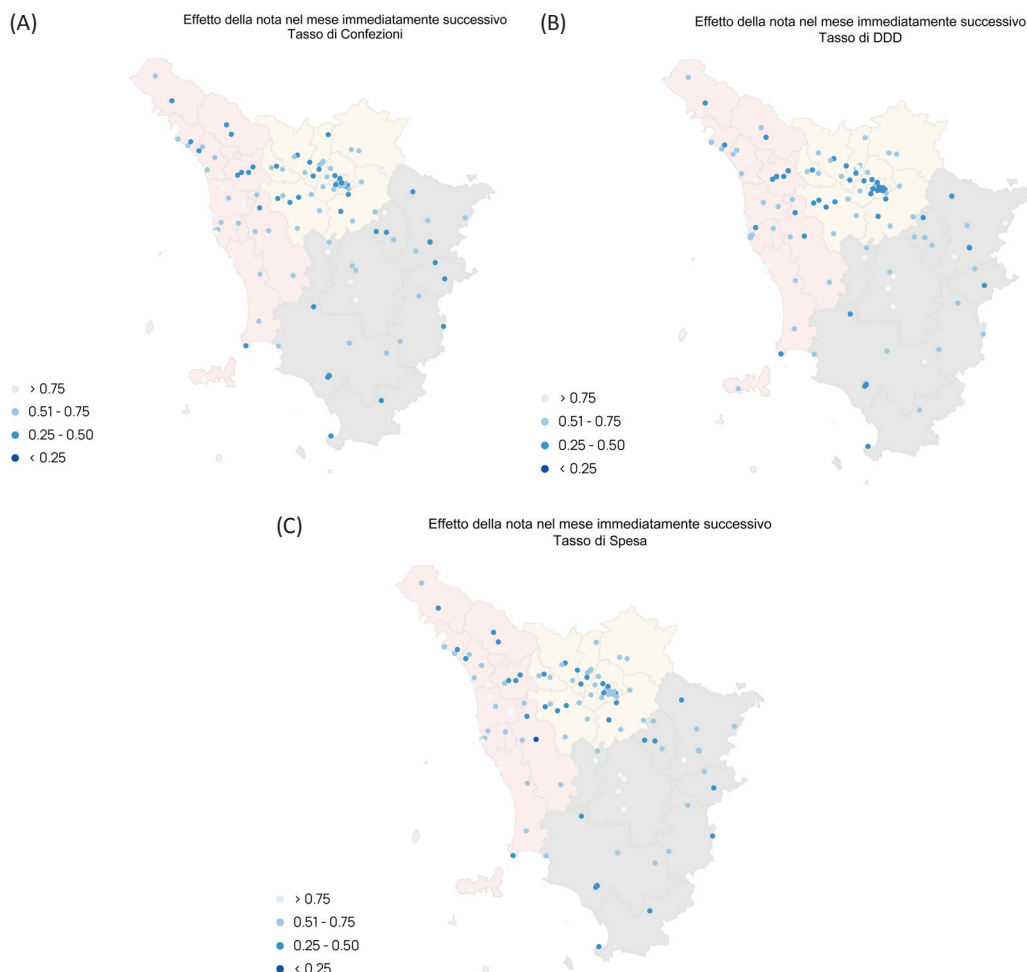
In seguito all'introduzione della Nota si assiste a una drastica riduzione delle tre variabili di interesse che tendono ad assumere un andamento crescente nel tempo.

Le analisi sono state condotte anche a livello di AFT al fine di esaminare l'effetto dell'introduzione della Nota (in termini attesi di riduzione) tra gruppi di MMG, ricordando che i medici di base risultano essere tra i maggiori prescrittori dei farmaci oggetto di analisi.

La Figura 2 visualizza graficamente la stima dell'effetto dell'introduzione della Nota nelle 116 AFT toscane per i tre *outcome* di interesse. Per identificare la posizione delle AFT, gli indirizzi di ciascun coordinatore sono stati geolocalizzati e rappresentati su una mappa geografica. Il posizionamento delle AFT è proporzionale alla densità abitativa; in zone urbane (per esempio, Firenze) la numerosità delle AFT è superiore rispetto alle zone rurali quali il Casentino. L'intensità dell'effetto della Nota e quindi la sua efficacia nella riduzione dei consumi nel mese immediatamente successivo sono rappresentate graficamente attraverso l'intensità di colore delle AFT riportate nella Figura, suddivise in quattro fasce. In particolare, l'intensità di colore aumenta all'aumentare dell'effetto. I risultati a livello delle AFT suggeriscono che la variabilità nell'effetto dell'introduzione della Nota si concentra principalmente a livello delle aggregazioni di MMG. Dalla Figura si può anche evincere un possibile effetto positivo di "contagio" nelle aree dove c'è una più alta densità di AFT rispetto alle AFT isolate, come a indicare comportamenti più *compliant* tra comunità di pratica più dense. In tutte le AFT, si osserva un andamento simile a quello rilevato a livello regionale e di AV, con una diminuzione dell'effetto della Nota e un aumento dei consumi nei 38 mesi successivi all'introduzione. I valori



**FIGURA 1** - Effetto dell'introduzione della Nota su (A) Tasso di confezioni erogate (B) Tasso di giornate di terapia (DDD), (C) Tasso di spesa.



**FIGURA 2** - Stima dell'effetto dell'introduzione della Nota 96 per i tre outcome di interesse nel mese immediatamente successivo (Regione Toscana).

Note: Ciascun punto identifica un'AFT e l'intensità dell'effetto aumenta all'aumentare dell'intensità del colore. Le 3 Aree Vaste sono rappresentate nei tre colori differenti (rosa per AV Nord-Ovest, giallo per AV Centro e grigio per AV Sud-Est).

di stima dell'effetto per ciascuna AFT, inclusi i tassi medi pre e post-Nota, sono disponibili nella Tabella 1 presente nel Materiale Supplementare.

## Discussione

Lo studio si propone di valutare l'efficacia a breve e a medio-lungo termine delle Note come strumento di governance, focalizzandosi sull'analisi della Nota 96 in Regione Toscana come caso studio. Il rationale che risiede dietro l'istituzione della Nota 96 da parte di AIFA deriva dall'eccessivo aumento dei consumi delle specialità medicinali contenenti i principi attivi colecalciferolo, calcifediolo e colecalciferolo/sali di calcio sul territorio italiano, accompagnato da un'elevata variabilità interregionale. La forte riduzione di spesa, di giornate di terapia e di confezioni erogate immediatamente successiva all'introduzione dello strumento di governance dimostra l'efficacia della stessa in termini di appropriatezza prescrittiva nel breve periodo. L'introduzione della Nota 96, infatti, non solo riduce una possibile esposizione dei pazienti a utilizzi impropri dei medicinali, ma genera al contempo un risparmio delle risorse. Tuttavia, dai risultati ottenuti emerge come nei mesi successivi all'introduzione vi sia stato un

incremento dei consumi a livello regionale, possibile indice di mancata applicazione della Nota da parte del medico prescrittore. L'intervento appare positivo anche se si considera l'effetto sul lungo periodo; rimane infatti un segnale di maggiore appropriatezza su tutte le misure di outcome sebbene si possa riconoscere un fisiologico incremento dei consumi a livello regionale. L'effetto della Nota 96 sulla riduzione della spesa è evidente sebbene possa apparire più ridotto rispetto alla riduzione avvenuta sul tasso di confezioni e di giornate di terapia. Nonostante l'incremento di spesa rilevato nei 38 mesi successivi all'intervento, si osserva come il valore di spesa media mensile per 100 giornate di terapia si mantenga comunque pari a circa la metà del valore rilevato prima dell'introduzione della Nota. Infatti, si passa da una media mensile pre-Nota di 11 euro per 100 giornate di terapia a un valore di 5 euro post-Nota. Ciò indica che, sebbene il tasso di spesa risulti essere in leggero aumento nel post-Nota, si riesce comunque a garantire una buona efficienza prescrittiva, prediligendo formulazioni che a parità di costo siano in grado di coprire un numero maggiore di giornate di terapia.

Le analisi a livello delle tre AV hanno mostrato un andamento dei consumi quasi sovrapponibile a quello regionale. Tra queste, l'AV Sud-Est mostra un comportamento peculiare,

in quanto rappresenta l'unica realtà in cui la riduzione, anche se di lieve entità (1%), viene mantenuta anche nel periodo post-Nota, facendo così supporre un'applicazione maggiore della Nota 96 a livello di questa area. I risultati a livello di AFT suggeriscono che la variabilità nell'effetto dell'introduzione della Nota si concentra principalmente a livello di aggregazioni di MMG. Sebbene le AFT siano nate per armonizzare l'erogazione delle cure primarie e minimizzare le variazioni, la variabilità presente tra gruppi evidenzia l'importante influenza che le differenze tra i comportamenti dei medici di base possono avere sull'efficacia delle politiche sanitarie.

L'obiettivo principale di questo studio è stato valutare le possibili implicazioni di un intervento di politica sanitaria a livello regionale attraverso l'analisi di *real-world data* (RWD). La *real-world evidence* (RWE) derivante dai RWD ha guadagnato crescente rilevanza a livello nazionale e internazionale negli ultimi anni, rivestendo un ruolo chiave nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza post-marketing, nell'individuazione di nuove indicazioni terapeutiche e negli studi di farmacoepidemiologia e di farmacoutilizzazione. In modo particolarmente rilevante è emerso, attraverso l'analisi di *real-world* applicata al contesto toscano, il potenziale delle Note nel promuovere processi di adeguatezza all'interno dei Sistemi Regionali. Il monitoraggio dell'efficacia a lungo termine si rende infatti essenziale per individuare eventuali fenomeni di mancata applicazione della Nota che possono svilupparsi successivamente alla sua introduzione, evitando quindi il rischio di assistere a un incremento dei consumi e al conseguente ritorno a valori pre-Nota.

Il presente lavoro ha il limite di considerare, come contesto di applicazione della Nota, un Sistema Sanitario Regionale caratterizzato da un'attenzione all'appropriatezza e all'efficienza prescrittiva particolarmente spiccata. Sarebbe infatti opportuno replicare la seguente analisi esplorativa in Regioni con differenti modelli di governance del farmaco e ampliare l'analisi alle Note che hanno la stessa finalità. Inoltre, sarebbe auspicabile replicare le analisi proposte per tutte le Note, attualmente in vigore e no, che hanno lo scopo di generare una riduzione dei consumi e di fenomeni di iper-prescrizione e inappropriata, così da poter valutare la presenza di eterogeneità nell'effetto tra le Note.

## Conclusioni

Attraverso uno studio di *real-world* è stato possibile effettuare una prima valutazione dell'impatto dell'introduzione di una Nota limitativa su consumi e spesa. Dall'analisi dei dati emerge che, se il medico prescrittore si attiene alle indicazioni riportate da AIFA per garantire l'appropriatezza prescrittiva, questo risulta essere un valido strumento di governance, in grado di favorire l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del SSN. Tuttavia, nonostante la potenzialità della Nota ormai dimostrata, si rende necessario promuoverne e monitorarne l'impiego sul territorio indirizzando i prescrittori all'utilizzo della stessa in maniera appropriata. I risultati dello studio rappresentano un primo esempio per la valutazione dell'efficacia delle Note come strumento di governance. Lo studio mostra la necessità da parte dei policy maker di interrogarsi sulle azioni da intraprendere per garantirne la durata dell'efficacia

nel lungo termine. Ulteriori studi sono necessari per ampliare l'analisi alle diverse tipologie di Note attualmente in vigore, applicando, se possibile, la metodologia anche ad altre realtà regionali per avere un confronto più ampio.

## Acknowledgements

Le opinioni espresse sono quelle degli Autori e non riflettono necessariamente quelle dell'Autorità Regionale. Gli Autori desiderano ringraziare la Prof.ssa Catia Nicodemo per il suo prezioso supporto nello sviluppo della metodologia e i revisori per i commenti costruttivi che hanno contribuito a migliorare il lavoro.

## Disclosures

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

**Financial support:** This article has been made possible under a collaboration agreement with the Regional Health Authority of Tuscany.

**Author's contributor role:** GM and BDC: Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Methodology; Writing – Original Draft. FA: Validation. AM: Writing – Review & Editing. FF: Conceptualization; Data Curation; Formal Analysis; Methodology; Supervision; Writing – Review & Editing

**Data Availability Statement:** Data available on request: the data presented in this study are available on request from the corresponding Author. The data are not publicly available due to privacy agreements.

## Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Note AIFA | [Internet]. (Accessed September 2023) [Online](#)
2. Addis A, Martini N. Dalle note limitative ai registri AIFA. *Recenti Prog Med* 2013;104(6):229-235. [Online](#)
3. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit*. 2016 Oct;18(5):1-122. [PubMed](#)
4. Nuti S. La valutazione della performance in sanità. *Il Mulino*; 2008. 1–772 p.
5. Vainieri M, Vola F, Ferrè F, Orio G. D', Cerasuolo D, Nuti S. Il sistema di valutazione della performance dei sistemi sanitari regionali, Report 2021 [Internet]. 2022 (Accessed October 2023). [Online](#)
6. Vola F, Benedetto V, Vainieri M, Nuti S. The Italian interregional performance evaluation system. *Research in Health Services & Regions*. 2022;1(1):10. (Accessed October 2023). [CrossRef](#)
7. Armeni P, Jommi C, Otto M. The simultaneous effects of pharmaceutical policies from payers' and patients' perspectives: Italy as a case study. *Eur J Health Econ*. 2016;17(8):963-977. [CrossRef](#)
8. Trotta F, Guerrizio MA, Di Filippo A, Cangini A. Financial Outcomes of Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals in Italy. *JAMA Health Forum*. 2023;4(12):e234611. [CrossRef](#)
9. Willmington C, Vainieri M, Seghieri C. Estimating variations in the use of antibiotics in primary care: insights from the Tuscany region, Italy. *Int J Health Plann Manage*. 2022;37(2):1049-1060. [CrossRef](#)
10. Guidotti E, Vinci B, Attanasio F, Vola F. Effective tools to manage biosimilars prescription: the Italian experience. *Health Policy Technol*. 2021;10(1):45-51. [CrossRef](#)
11. Moretti G, Vinci B, Zito S, Caputo A, Attanasio F, Vainieri M. Monitoring the appropriate prescription of low molecular weight heparins and Fondaparinux through administrative



- data. A retrospective observational study in the Tuscany region. *PLoS One*. 2023 Sep 14;18(9):e0291628. [CrossRef PubMed](#)
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto OsMed 2019 (Accessed September 2023). [Online](#)
  13. Hudson J, Fielding S, Ramsay CR. Methodology and reporting characteristics of studies using interrupted time series design in healthcare. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):137. Accessed September 19, 2023. [CrossRef PubMed](#)
  14. Giulio de Belvis A, Meregaglia M, Morsella A, Adduci A, Perilli A, Cascini F, Solipaca A, Fattore G, Ricciardi W, Maresso A, Scarpetti G. Italy: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2022 Dec;24(4):1-236. [PubMed](#)
  15. Ministero di Economia e Finanza. Dipartimento delle finanze. Decreto-Legge del 30/09/ 2003 n. 269. Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici. Articolo 48. [Online](#)
  16. Sara Barsanti & Manila Bonciani & Federico Vola & Luca Pirisi, 2016. "Innovatori, indecisi, bisognosi o autonomi. I medici di medicina generale tra integrazione e accountability, MECOSAN, FrancoAngeli Editore, 2016(98):9-39. [CrossRef](#)
  17. Barsanti S, Vola F, Bonciani M. Trade union or trait d'union? Setting targets for general practitioners: A regional case study. *Int J Health Plann Manage*. 2020 Jan;35(1):262-279. [CrossRef PubMed](#)
  18. Regione Toscana. Delibera n.1319 del 27-11-2017-Allegato-A. Nov 27, 2017. [Online](#) (Accessed January 2024)
  19. Regione Toscana. Delibera n.853 del 10-10-2011 – Allegato A. 2011. [Online](#) (Accessed January 2024)
  20. Regione Toscana. Delibera n. 828 del 23-07-2018. 2018. [Online](#) (Accessed January 2024)
  21. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 1;46(1):348-355. [CrossRef PubMed](#)

# Differenze di genere e ipercolesterolemia: evidenze real-world dallo studio WECARE (Women Effective Cardiovascular Risk Evaluation)

Valentina Perrone<sup>1</sup>, Gerardo Medea<sup>2</sup>, Stefano Urbinati<sup>3</sup>, Diego Sangiorgi<sup>1</sup>, Luca Degli Esposti<sup>1</sup> on behalf of the Healthcare bodies group

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

<sup>2</sup>Agenzia di Tutela della Salute di Brescia - Italy

<sup>3</sup>Ospedale Bellaria, Bologna - Italy

## Gender differences and hypercholesterolemia: real-world evidence from the study WECARE (Women Effective Cardiovascular Risk Evaluation)

**Introduction:** The therapeutic control of LDL-cholesterol is essential in cardiovascular prevention, as recommended by the recent guidelines.

**Objective:** To evaluate gender differences in terms of demographic and clinical characteristics, treatment pattern, treatment adherence and healthcare costs in patients on lipid-lowering therapy, stratified by cardiovascular risk in the Italian real clinical practice.

**Methods:** An observational analysis was conducted on the administrative databases of healthcare institutions, covering about 6.1 million health-assisted subjects. After inclusion of all patients on lipid-lowering therapy between January 2017 and June 2020, the population was investigated in the period before the first prescription of a lipid-lowering drug and followed-up for at least 12 months. Clinical and demographic variables were compared after stratification by gender and by cardiovascular risk (very high/high/other risk). The main outcome measures were treatment adherence and direct healthcare costs during follow-up.

**Results:** Of the 684,829 patients with high/very high cardiovascular risk, 337,394 were men and 347,435 women, aged on average 69.3 years and 72.1 years, respectively ( $p < 0.001$ ). Men were characterised by a worse comorbidity profile. Regardless of cardiovascular risk, female subjects were associated with larger utilisation of low-potency statins and lower adherence ( $p < 0.001$ ). The annual healthcare costs per patient during follow-up were higher in men than in women ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The results highlighted larger utilisation of low-potency statins, a lower adherence and a milder comorbidity profile in women, the latter feasibly explaining the reduced healthcare costs compared to men.

**Keywords:** Cardiovascular risk, Healthcare costs, LDL-cholesterol, Lipid-lowering therapy, Therapeutic adherence

## Introduzione

Elevati livelli circolanti di colesterolo LDL (C-LDL) rappresentano un importante fattore di rischio cardiovascolare (1). Le ultime Linee Guida congiunte della Società Europea di Cardiologia (ESC) e di Aterosclerosi (EAS) raccomandano il raggiungimento di livelli quanto più bassi possibile di C-LDL per un'efficace prevenzione cardiovascolare (2). Le statine restano l'opzione di prima linea per il trattamento

dell'ipercolesterolemia, ma nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato o in prevenzione secondaria, è spesso necessario il ricorso a statine ad alta potenza, capaci di dimezzare i valori iniziali di C-LDL (vale a dire, atorvastatina 40-80 mg e rosuvastatina 20-40 mg) (3). Successive strategie includono terapie combinate di statine con ezetimibe (4) e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9-I) (5). Tuttavia, molti studi hanno evidenziato un notevole divario tra i valori di C-LDL osservati dopo trattamento e quelli suggeriti (6). Una ragione risiede verosimilmente nell'aderenza subottimale che comporta una maggiore probabilità di fallimento terapeutico, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare e dal target lipidico associato (7-9). Altro fattore rilevante nell'assessment del rischio cardiovascolare e del metabolismo lipidico è il sesso. Le donne in età fertile sembrano beneficiare della protezione cardiovascolare conferita dagli estrogeni, tuttavia il cambiamento degli stili di

**Received:** November 21, 2023

**Accepted:** April 8, 2024

**Published online:** June 11, 2024

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Luca Degli Esposti

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





vita ha fatto assistere a un progressivo livellamento tra i sessi dell'impatto di fattori di rischio quali ipertensione, sindrome metabolica, obesità e fumo (10).

La presente analisi, condotta su dati real-world in Italia, aveva l'obiettivo di rilevare differenze di genere in termini di caratteristiche demografiche e cliniche, pattern terapeutico, aderenza e costi sanitari diretti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) nei pazienti trattati con farmaci ipolipemizzanti, stratificati per rischio cardiovascolare.

## Metodi

### Disegno di studio e origine dei dati

È stata disegnata un'analisi retrospettiva sui flussi amministrativi di Enti sanitari geograficamente distribuiti sul territorio nazionale (per circa 6,1 milioni di assistiti), utilizzando i seguenti database (dettagliati nel Materiale supplementare): archivio anagrafe assistibili, database dell'assistenza farmaceutica territoriale, database delle schede di dimissione ospedaliera, database delle prestazioni specialistiche ambulatoriali e archivio delle esenzioni per patologia.

In ottemperanza alla normativa sulla privacy (GDPR 2016/679), ad ogni assistito è stato assegnato un codice identificativo univoco anonimo e ai soggetti incaricati dell'analisi non è stata fornita alcuna informazione che consentisse di risalire in modo diretto o indiretto all'identità dell'assistito. Lo studio è stato condotto in coerenza con le Linee Guida delle principali società scientifiche e di agenzie pubbliche di ricerca e con la normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali (11-16). Il progetto da cui sono state tratte le presenti analisi è stato notificato e approvato dai Comitati Etici locali degli enti sanitari coinvolti.

### Popolazione in studio

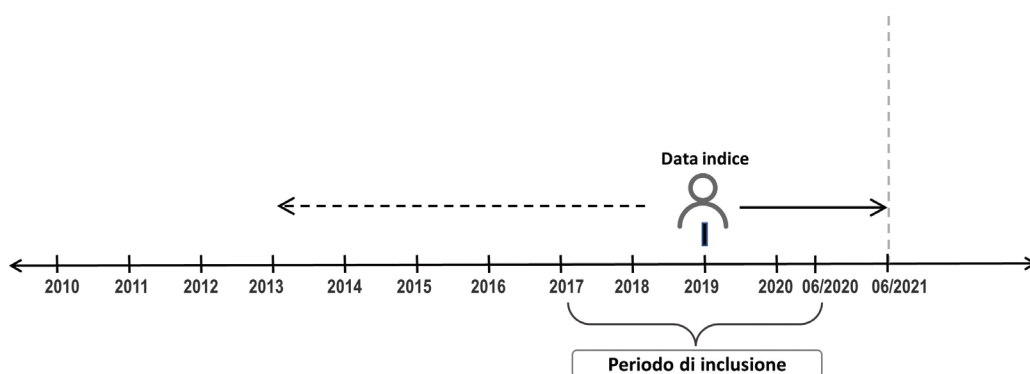
Tra gennaio 2017 e giugno 2020 sono stati identificati tutti i soggetti adulti ( $\geq 18$  anni) con almeno una prescrizione di ipolipemizzanti in monoterapia o in combinazione con ezetimibe, elencati nella Tabella S1 del Materiale supplementare con il relativo Codice Anatomico, Terapeutico e Chimico

(ATC). La data-indice era quella della prima prescrizione del farmaco ipolipemizzante. I pazienti sono stati caratterizzati da gennaio 2010 (inizio di disponibilità dei dati) fino alla data-indice (periodo di caratterizzazione). Il follow-up includeva l'intervallo dalla data-indice a tutto periodo successivo disponibile (almeno 12 mesi, massimo fino a giugno 2021). Una rappresentazione schematica della timeline è riportata nella Figura 1.

I pazienti con un follow-up inferiore a 12 mesi o senza inclusione continua nel periodo di studio (ad esempio per trasferimento a un altro ente sanitario) sono stati esclusi.

Alla data-indice sono stati raccolti i parametri demografici e nel periodo di caratterizzazione i trattamenti farmacologici e/o gli eventi per la definizione del livello di rischio cardiovascolare residuo, il tempo trascorso dalla data della prima diagnosi presunta utilizzata per la stratificazione del rischio cardiovascolare e il profilo di comorbidità, valutato con il Charlson Comorbidity Index (CCI). Nel corso dell'intero follow-up è stato analizzato lo schema terapeutico ipolipemizzante, vale a dire l'utilizzo di statine a bassa potenza e ad alta potenza, di combinazioni con ezetimibe e di ezetimibe in monoterapia. L'aderenza al trattamento è stata valutata durante i primi 12 mesi di follow-up (pazienti con follow-up inferiore sono stati esclusi) mediante la metodica della proporzione dei giorni coperti dalla terapia (*proportion of days covered*, PDC). I pazienti venivano considerati aderenti con  $PDC \geq 80\%$ , parzialmente aderenti con  $PDC 41-79\%$  e non aderenti con  $PDC < 40\%$ . In caso di modifica dello schema terapeutico rispetto alla data-indice, l'aderenza è stata comunque calcolata a partire dalla prima prescrizione di una terapia ipolipemizzante fino a 12 mesi di follow-up, anche per i pazienti con uno switch verso trattamenti più complessi. Per la valutazione della complessità della terapia è stata applicata la seguente gerarchia (in ordine decrescente): combinazione di statine con ezetimibe o ezetimibe in monoterapia, statine ad alta potenza e statine a bassa potenza (17).

I costi sanitari diretti medi per paziente, derivanti dalle spese sostenute dal SSN per farmaci, esami diagnostici, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri, sono stati calcolati al primo anno di follow-up e sull'intero follow-up (annualizzati e totali).



**FIGURE 1** - Rappresentazione schematica della timeline dell'analisi.

- █ **Data indice:** prima prescrizione del farmaco ipolipemizzante durante il periodo di inclusione (01/2017-06/2020)
- ← - - - **Caratterizzazione:** tutto il periodo di disponibilità di dati precedente la data indice (max 01/2010)
- **Follow-up:** tutto il periodo di almeno 12 mesi di disponibilità di dati successivo alla data indice (max 06/2021)

### Stratificazione della popolazione sulla base del rischio cardiovascolare residuo

I pazienti sono stati stratificati per rischio cardiovascolare residuo ricercando la presenza di specifici trattamenti farmacologici (nei 12 mesi prima della data-indice, vale a dire fino a gennaio 2016, corrispondente a un anno prima dell'inclusione del primo paziente) e le diagnosi di ricovero (durante tutto il periodo disponibile prima della data-indice, fino a gennaio 2010). In base ai criteri precedentemente descritti e dettagliati nel Materiale supplementare (18), sono state identificate le categorie di rischio cardiovascolare molto alto, alto e altro.

### Analisi statistica

Le variabili continue sono presentate come media  $\pm$  deviazione standard (DS) o come mediana con range interquartile (IQR) e quelle categoriche con numeri e percentuali. Le variabili continue sono state confrontate con il t-test di Student, se distribuite normalmente, o con il test di Mann-Whitney per distribuzioni non normali e quelle categoriche con il test chi-quadrato. Un modello di regressione logistica multivariata, aggiustato per sesso, età, rischio cardiovascolare, comorbidità e regime ipolipemizzante è stato sviluppato per valutare i fattori predittivi dell'aderenza alla terapia, dell'utilizzo di statine a bassa potenza e dei costi sanitari annuali medi per paziente al primo anno di follow-up e per tutto il follow-up disponibile. Con la regressione sono stati calcolati l'Odds Ratio (OR) o il coefficiente  $\beta$  con intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Un valore  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo e le analisi sono state eseguite utilizzando STATA SE, versione 17.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

## Risultati

### Caratteristiche di base della popolazione

Il campione di popolazione coperto dagli enti partecipanti era pari a 6.143.770 residenti, che corrisponde a circa il 10,3% della popolazione nazionale. Conteggiando il numero di assistiti per area geografica, il campione in analisi era costituito da 1.597.842 (26%) residenti al nord, 2.224.794 (36%) al centro e 2.321.134 (38%) al sud.

Da questo campione sono stati inclusi nell'analisi 856.334 pazienti (il 14% degli assistiti), di cui 414.658 maschi (M) e 441.676 femmine (F). Le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione totale sono riportate nella Tabella 1. Le donne erano mediamente più anziane degli uomini (M vs F: 67,2 vs 70,0 anni,  $p < 0,001$ ) e meno gravate da comorbidità, come documentato dal CCI significativamente inferiore (CCI: 0,7 vs 0,6,  $p < 0,001$ ).

Nella stratificazione per rischio cardiovascolare, il sesso maschile risultava maggiormente rappresentato nel profilo di rischio molto alto rispetto a quello femminile (M vs F; rischio cardiovascolare molto alto: 40,9% vs 29,6%; rischio cardiovascolare alto: 40,5% vs 49,9%; altro rischio cardiovascolare: 18,6% vs 21,3%,  $p < 0,001$ ).

### Farmacoutilizzazione

Dalla distribuzione degli schemi terapeutici è emerso un maggiore utilizzo di statine ad alta potenza o combinate con ezetimibe negli uomini, mentre le donne sono state più comunemente trattate con statine a bassa potenza ( $p < 0,001$ ) (Fig. 2A).

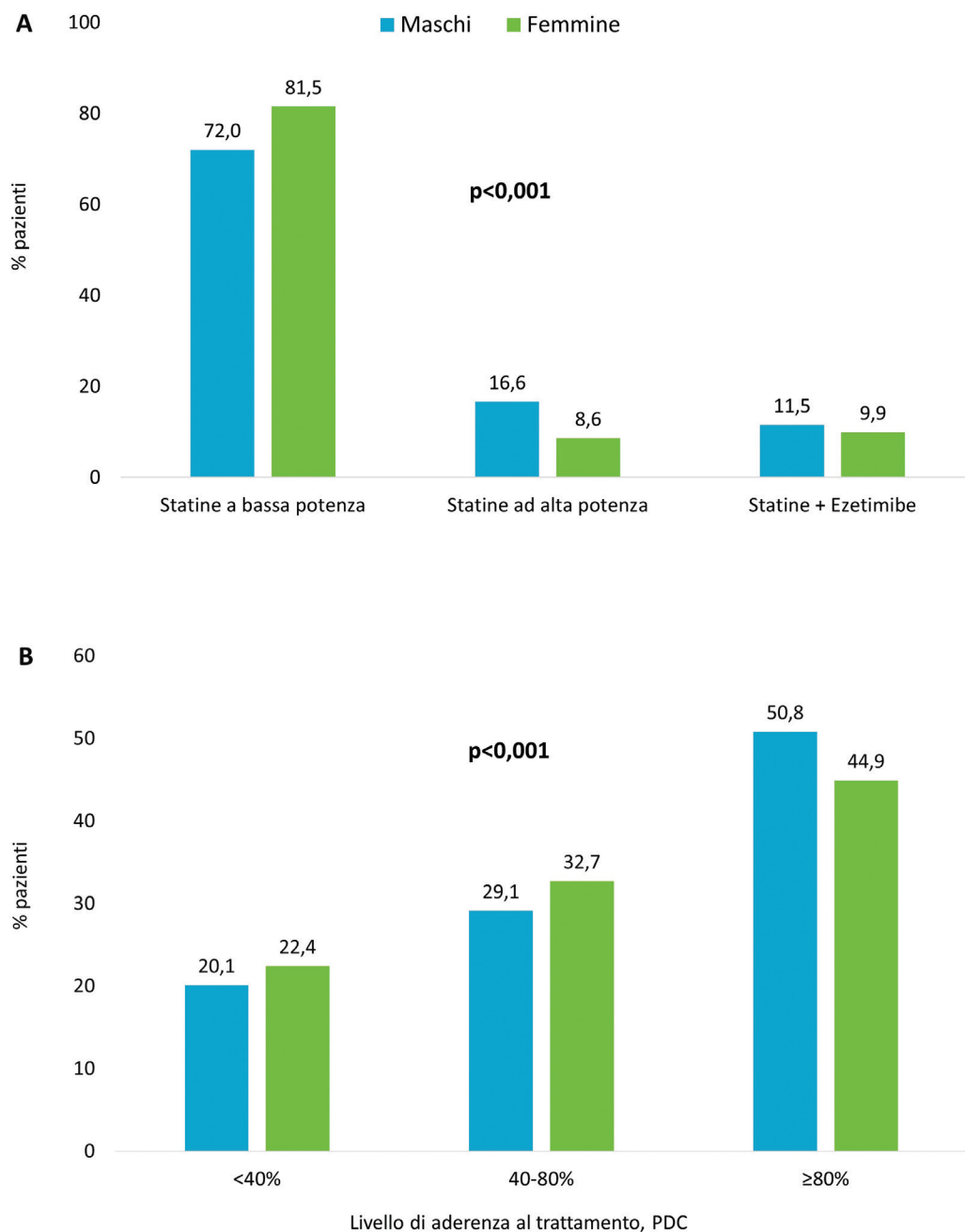
Dal raffronto tra i due sessi per livelli di aderenza (valutata nel corso dei primi 12 mesi di follow-up e sull'intera

**TABELLA 1** - Dati demografici e clinici della popolazione totale, ripartita per sesso, alla data-indice

	Totale	Maschi	Femmine	p
<b>N. pazienti</b>	<b>856.334</b>	<b>414.658</b>	<b>441.676</b>	
Età, anni (media $\pm$ DS)	68,6 $\pm$ 11,8	67,2 $\pm$ 12,1	70,0 $\pm$ 11,4	<b>&lt; 0,001</b>
Classi d'età				
< 30 anni (n, %)	1.852 (0,2%)	1.033 (0,2%)	819 (0,2%)	
30-65 anni (n, %)	316.662 (37,0%)	170.384 (41,1%)	146.278 (33,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
> 65 anni (n, %)	537.820 (62,8%)	243.241 (58,7%)	294.579 (66,7%)	
CCI (media $\pm$ DS)	0,6 $\pm$ 0,9	0,7 $\pm$ 1,0	0,6 $\pm$ 0,8	<b>&lt; 0,001</b>
0 (n, %)	464.134 (54,2%)	211.409 (51,0%)	252.725 (57,2%)	
1 (n, %)	291.814 (34,1%)	146.448 (35,3%)	145.366 (32,9%)	<b>&lt; 0,001</b>
$\geq 2$ (n, %)	100.386 (11,7%)	56.801 (13,7%)	43.585 (9,9%)	
Profilo di rischio cardiovascolare				
Molto alto (n, %)	300.431 (35,1%)	169.516 (40,9%)	130.915 (29,6%)	
Alto (n, %)	384.398 (44,9%)	167.878 (40,5%)	216.520 (49,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
Altro (n, %)	171.505 (20,0%)	77.264 (18,6%)	94.241 (21,3%)	
Follow-up, anni (media, mediana)	3,7-3,9	3,7-3,9	3,8-4,0	n.s.

CCI: Charlson Comorbidity Index; DS: deviazione standard; n.s.: non significativo.





**FIGURE 2** - Differenze tra i sessi **(A)** nella distribuzione degli schemi terapeutici ipolipemizanti e **(B)** nei livelli di aderenza al trattamento espressa come PDC, *proportion of days covered* (i pazienti si definiscono aderenti se PDC ≥ 80%). Totale pazienti: 856.334.

popolazione inclusa visto che nessun paziente era deceduto entro il primo anno), si è osservata una percentuale inferiore di donne aderenti (PDC ≥ 80%, M vs F: 50,8% vs 44,9%,  $p < 0,001$ ) (Fig. 2B).

#### **Analisi dei pazienti con rischio cardiovascolare alto e molto alto**

La Tabella 2 riporta le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in trattamento ipolipemizzante nelle sole categorie di rischio cardiovascolare alto e molto alto, corrispondenti a 684.829 pazienti (circa l'80% del totale

esaminato), di cui 337.394 uomini e 347.435 donne. Anche in questo caso, l'età delle donne è risultata mediamente più elevata (M vs F: 69,3 vs 72,1 anni,  $p < 0,001$ ). Per entrambi i livelli di rischio cardiovascolare, il confronto per classi di età ha mostrato che la fascia 30-65 anni era più rappresentata nel sesso maschile (M vs F; rischio cardiovascolare molto alto: 32,7% vs 23,4%,  $p < 0,001$ ; rischio cardiovascolare alto: 36,3% vs 27,0%,  $p < 0,001$ ). Dopo i 65 anni, si osservava un'inversione di tendenza con una percentuale di donne maggiore nelle classi di rischio cardiovascolare più elevato (M vs F; rischio cardiovascolare molto alto: 67,3% vs 76,5%,  $p < 0,001$ ; rischio cardiovascolare alto: 63,6% vs 73,0%,  $p < 0,001$ ).

**TABELLA 2** - Dati demografici e clinici della popolazione a rischio cardiovascolare molto alto e alto, ripartita per sesso, alla data-indice

	<b>Totale</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>p</b>
<b>Rischio cardiovascolare molto alto e alto</b>				
<b>N. pazienti</b>	<b>684.829</b>	<b>337.394</b>	<b>347.435</b>	
Età, anni (media ± DS)	70,7 ± 10,8	69,3 ± 11,0	72,1 ± 10,5	<b>&lt; 0,001</b>
Età, anni (mediana, IQR)	71 (64-79)	70 (62-77)	73 (65-80)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Rischio cardiovascolare molto alto</b>				
<b>N. pazienti</b>	<b>300.431</b>	<b>169.516</b>	<b>130.915</b>	
Classi d'età				
< 30 anni (n, %)	182 (0,1%)	97 (0,1%)	85 (0,1%)	
30-65 anni (n, %)	85.993 (28,6%)	55.365 (32,6%)	30.628 (23,4%)	<b>&lt; 0,001</b>
> 65 anni (n, %)	214.256 (71,3%)	114.054 (67,3%)	100.202 (76,5%)	
CCI (media ± DS)				
0 (n, %)	45.034 (15,0%)	28.817 (17,0%)	16.217 (12,4%)	
1 (n, %)	170.382 (56,7%)	92.059 (54,3%)	78.323 (59,8%)	<b>&lt; 0,001</b>
≥2 (n, %)	85.015 (28,3%)	48.640 (28,7%)	36.375 (27,8%)	
Follow-up, anni (media, mediana)	3,8-4,0	3,7-4,0	3,8-4,0	n.s.
<b>Rischio cardiovascolare alto</b>				
<b>N. pazienti</b>	<b>384.398</b>	<b>167.878</b>	<b>216.520</b>	
Classi d'età				
< 30 anni (n, %)	179 (0,05%)	101 (0,06%)	78 (0,04%)	
30-65 anni (n, %)	119.495 (31,1%)	61.021 (36,3%)	58.474 (27,0%)	<b>&lt; 0,001</b>
> 65 anni (n, %)	264.724 (68,9%)	106.756 (63,6%)	157.968 (73,0%)	
CCI (media ± DS)				
0 (n, %)	282.368 (73,5%)	121.667 (72,5%)	160.701 (74,2%)	
1 (n, %)	89,10 (23,4%)	39.841 (23,7%)	50.069 (23,1%)	<b>&lt; 0,001</b>
≥ 2 (n, %)	12.120 (3,2%)	6.370 (3,8%)	5.750 (2,7%)	
Follow-up, anni (media, mediana)	3,8-4,0	3,8-4,0	3,8-4,0	n.s.

CCI: Charlson Comorbidity Index; DS: deviazione standard; n.s.: non significativo.

Il sesso maschile si associava a un peggiore profilo di comorbidità, come confermato dalla frequenza superiore di uomini nella categoria con CCI ≥ 2 in entrambe le classi di rischio cardiovascolare (M vs F; rischio cardiovascolare molto alto con CCI ≥ 2: 28,7% vs 27,8%, p < 0,001; rischio cardiovascolare alto con CCI ≥ 2: 3,8% vs 2,7%, p < 0,001).

L'analisi della distribuzione dei regimi terapeutici ha confermato il trend rilevato nella popolazione totale. Indipendentemente dalla classe di rischio, è stata riscontrata una proporzione differente e statisticamente significativa nell'utilizzo dei diversi regimi ipolipemizzanti tra i sessi, con una preponderanza di impiego di statine a bassa potenza nelle donne e di statine ad alta potenza o di una combinazione di statine con ezetimibe negli uomini (p < 0,001) (Fig. 3A).

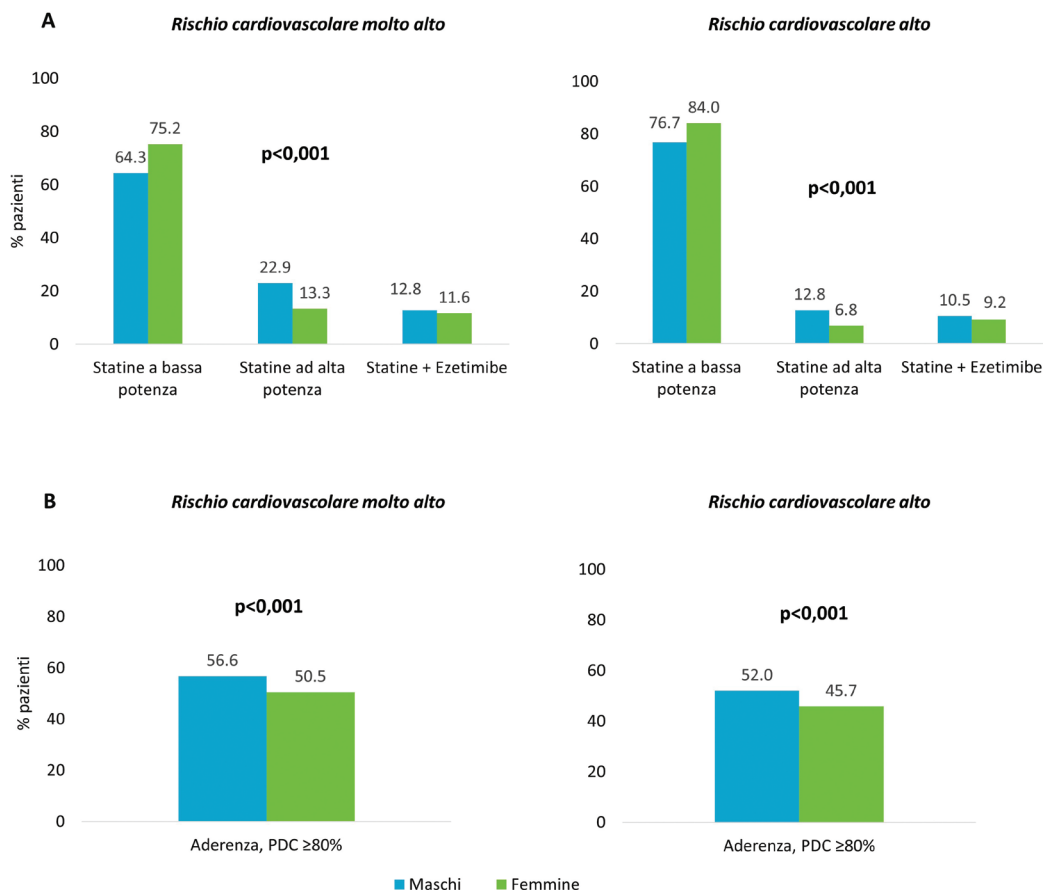
Riguardo all'aderenza, in analogia con la valutazione condotta sulla popolazione totale, la percentuale di uomini aderenti (PDC ≥ 80%) era superiore rispetto a quella osservata nelle donne, indipendentemente dal profilo di rischio

cardiovascolare (M vs F; rischio cardiovascolare molto alto: 56,6% vs 50,2%, p < 0,001; rischio cardiovascolare alto: 52,0 vs 45,7%, p < 0,001) (Fig. 3B).

Nel corso dell'intero periodo di follow-up, in totale 367.521 (42,9%) pazienti hanno interrotto il trattamento ipolipemizzante (vale a dire che non presentavano prescrizioni di terapia ipolipemizzante nell'ultimo trimestre di follow-up).

#### **Analisi dei costi sanitari sostenuti dal SSN**

Al primo anno di follow-up, i costi totali per paziente erano significativamente più elevati per gli uomini che per le donne (€ 2.820 vs € 2.256, p < 0,001). Le voci di spesa più impattanti erano quelle relative ai ricoveri sia da cause non cardiovascolari (€ 662 vs € 557) che cardiovascolari (€ 548 vs € 224). Le altre voci di spesa erano comparabili tra i due sessi: servizi specialistici ambulatoriali (€ 519 vs



**FIGURE 3** - Differenze tra i sessi nei pazienti stratificati per profilo di rischio cardiovascolare **(A)** nella distribuzione degli schemi terapeutici ipolipemizzanti e **(B)** nella percentuale di pazienti aderenti (PDC  $\geq$  80%). Popolazione considerata: 684.829 pazienti.

€ 491), farmaci non cardiovascolari (€ 500 vs € 505), farmaci cardiovascolari (€ 441 vs € 349) e statine (€ 151 vs € 131) (Fig. 4A).

L'analisi dei costi sanitari medi annui per paziente nell'intero follow-up ha confermato come il sesso maschile si associasse a spese medie superiori, sia in totale (€ 3.230 vs € 2.486,  $p < 0,001$ ), sia per le singole voci di spesa: ricoveri da cause non cardiovascolari (€ 952 vs € 753), ricoveri da cause cardiovascolari (€ 579 vs € 260), servizi specialistici ambulatoriali (€ 563 vs € 504), farmaci cardiovascolari (€ 518 vs € 415), altri farmaci (€ 574 vs € 516) e statine (€ 46 vs € 38) (Fig. 4B).

Il costo totale medio per paziente nell'intero periodo considerato e per tutta la popolazione inclusa era pari a € 8.607  $\pm$  € 20.319 (mediana € 4.363).

I costi totali diretti annualizzati medi per l'intero periodo di studio nei pazienti stratificati per rischio cardiovascolare hanno mostrato che il sesso maschile assorbiva spese superiori sia nella classe a rischio cardiovascolare molto alto (€ 4.504 vs € 3.856,  $p < 0,001$ ) che in quella a rischio cardiovascolare alto (€ 2.721 vs € 2.198,  $p < 0,001$ ).

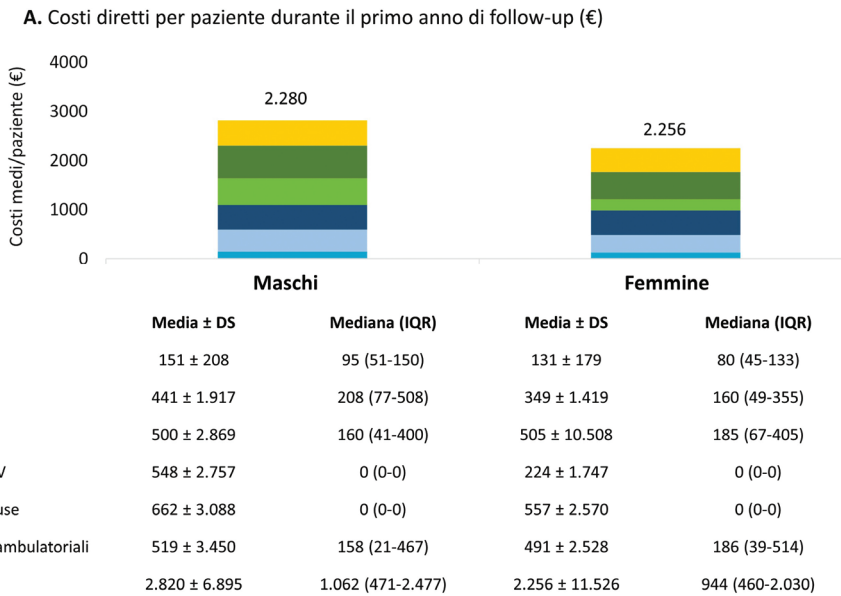
Nel confronto tra fasce d'età, al sesso maschile si associavano costi medi per paziente tendenzialmente più elevati, anche se tale differenza si evidenziava dopo i 30 anni (M vs F < 30 anni: € 1.172 vs € 1.897; 30-65 anni: € 2.170 vs € 1.730;  $\geq$  65 anni: € 3.981 vs € 2.682).

Dal modello di regressione logistica multivariata, la probabilità di aderenza alla terapia ipolipemizzante era positivamente correlata con il sesso maschile (OR = 1,226; 95% IC: 1,215-1,237,  $p < 0,001$ ), con l'età maggiore di 65 anni (OR = 2,914; 95% IC: 2,600-3,266,  $p < 0,001$ ), con il profilo di rischio cardiovascolare molto alto (OR = 1,209; 95% IC: 1,195-1,223,  $p < 0,001$ ) e con l'uso di statine ad alta potenza (OR = 1,361; 95% IC: 1,342-1,379,  $p < 0,001$ ) e di statine in combinazione con ezetimibe (OR = 1,363; 95% IC: 1,344-1,382,  $p < 0,001$ ) (Tab. 3).

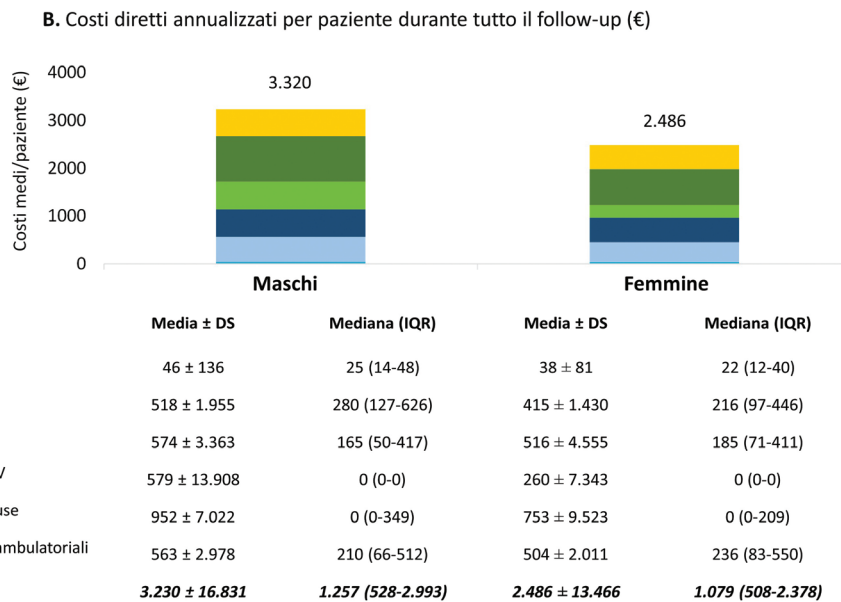
Le variabili predittrici di aumento delle spese sanitarie erano il sesso maschile ( $\beta$ : 49,5; 95% IC: 10,7-88,4,  $p = 0,012$ ), l'età avanzata ( $\beta$ : 609,1; 95% IC: 317,1-847,1,  $p < 0,001$ ), il rischio cardiovascolare molto alto ( $\beta$ : 398,8; 95% IC: 326,2-471,4,  $p < 0,001$ ), il trattamento con statine ad alta potenza ( $\beta$ : 1.281,2; 95% IC: 1.168,3-1.394,2,  $p < 0,001$ ) e l'associazione statine-ezetimibe ( $\beta$ : 849,4; 95% IC: 752,9-946,0,  $p < 0,001$ ) (Tab. 4).

## Discussione

L'analisi, condotta nella reale pratica clinica italiana, ha messo in luce alcune importanti differenze nei pazienti in terapia ipolipemizzante, stratificati per sesso e rischio cardiovascolare, in termini di caratteristiche demografiche e cliniche, tipologia degli schemi farmacologici utilizzati e aderenza terapeutica.



**FIGURE 4** - Costi sanitari diretti per paziente per genere: **(A)** al primo anno di follow-up **(B)** sull'intero periodo di follow-up (annualizzati).



Nell'analisi della popolazione globale e dopo stratificazione per rischio cardiovascolare, si è osservato che le donne avevano un'età mediamente superiore rispetto agli uomini, a fronte però di un profilo di comorbidità meno complesso. Anche il confronto tra sessi per classi di età ha evidenziato come, nella fascia più giovane (tra i 30 e i 65 anni), vi fosse una prevalenza del sesso maschile; al contrario, la situazione si ribaltava dopo i 65 anni. Questi dati sono verosimilmente legati alla protezione ormonale nelle donne più giovani rispetto alla progressione aterosclerotica (19). Un recente modello sperimentale ha studiato il ruolo di oltre 3.000 geni sul metabolismo lipidico, facendo emergere possibili effetti

del sesso cromosomico e di quello gonadico sull'espressione di geni che controllano il metabolismo degli acidi grassi nei topi ipercolesterolemici e sulla regolazione genica in risposta al trattamento con statine (20). Solo negli animali XY, gli Autori hanno osservato una up-regulation compensatoria dei geni della via biosintetica del colesterolo durante il trattamento con statine. Questi dati sperimentali sono fortemente suggestivi e contribuiscono a confermare come il diverso profilo di rischio cardiovascolare tra i sessi si associ anche a una componente genetica e come i cromosomi sessuali possano modulare una risposta differenziale alle statine tra femmine e maschi (20).



**TABELLA 3** - Regressione logistica per l'identificazione dei predittori di aderenza alla terapia ipolipemizzante

	OR	95% IC		p
Sesso femminile				
Sesso maschile	1,226	1,215	1,237	<b>&lt; 0,001</b>
Età < 30 anni				
Età 30-65 anni	2,366	2,111	2,652	<b>&lt; 0,001</b>
Età > 65 anni	2,914	2,600	3,266	<b>&lt; 0,001</b>
Rischio cardiovascolare alto				
Rischio cardiovascolare molto alto	1,209	1,195	1,223	<b>&lt; 0,001</b>
Altro rischio cardiovascolare	0,625	0,618	0,633	<b>&lt; 0,001</b>
CCI 0				
CCI 1	0,994	0,983	1,005	0,289
CCI ≥ 2	0,877	0,862	0,891	<b>&lt; 0,001</b>
Statine a bassa potenza				
Statine ad alta e bassa potenza	1,361	1,342	1,379	<b>&lt; 0,001</b>
Statine + Ezetimibe	1,363	1,344	1,382	<b>&lt; 0,001</b>

CCI: Charlson Comorbidity Index; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; OR: odds ratio.

**TABELLA 4** - Regressione logistica per l'identificazione dei predittori di costi sanitari

	β	95% IC		p
Sesso femminile				
Sesso maschile	49,5	10,7	88,4	<b>0,012</b>
Età < 30 anni				
Età 30-65 anni	99,5	-136,8	335,8	0,409
Età > 65 anni	609,1	371,0	847,1	<b>&lt; 0,001</b>
Rischio cardiovascolare				
Rischio cardiovascolare molto alto	398,8	326,2	471,4	<b>&lt; 0,001</b>
Altro rischio cardiovascolare	-518,0	-562,7	-473,3	<b>&lt; 0,001</b>
CCI 0				
CCI 1	674,1	613,7	734,6	<b>&lt; 0,001</b>
CCI ≥ 2	3.240,3	3.051,5	3.429,1	<b>&lt; 0,001</b>
Statine a bassa potenza				
Statine ad alta e potenza	1.281,2	1.168,3	1.394,2	<b>&lt; 0,001</b>
Statine + Ezetimibe	849,4	752,9	946,0	<b>&lt; 0,001</b>
Costante	1.185,7	948,1	1.423,2	<b>&lt; 0,001</b>

CCI: Charlson Comorbidity Index; IC 95%: intervallo di confidenza al 95%; OR: odds ratio.

Anche se il ricorso alla terapia ipolipemizzante rappresenta la strategia d'elezione per la riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolari sia negli uomini che nelle donne (21), i risultati hanno mostrato un preponderante utilizzo di statine a bassa potenza nelle donne. Ciò potrebbe riflettere un'attitudine dei clinici a preferire per le donne terapie meno "aggressive" a causa dei noti effetti delle statine ad alte dosi sul rischio di osteoporosi, soprattutto dopo la menopausa (22). Vi sono ampie evidenze in letteratura a supporto dei nostri dati che indicano come le donne siano trattate in misura inferiore con statine, soprattutto ad alta potenza e abbiano maggiori tassi di non aderenza o interruzione e dunque minori probabilità di raggiungere gli obiettivi lipidici rispetto agli uomini (23-25). È necessario sottolineare che, anche se l'analisi di persistenza non era tra gli obiettivi della presente analisi, è emerso che circa il 43% dei pazienti aveva interrotto il trattamento, vale a dire che non presentavano prescrizioni di terapia ipolipemizzante nell'ultimo trimestre di follow-up. Tuttavia, dal momento che aderenza e interruzione sono correlate tra di loro, per l'analisi di farmacoutilizzazione si è preferito sintetizzare il concetto di "continuità" del trattamento tramite l'aderenza, che dà una misura di conformità alla terapia in termini di tempi, dosi e frequenza nell'assunzione del farmaco.

Le ragioni alla base di questa maggiore resistenza da parte delle donne alla compliance verso le terapie ipolipemizzanti possono essere molteplici, intenzionali e non intenzionali. L'indagine USAGE (Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education), condotta negli USA, ha documentato come una maggiore percentuale di donne avesse cambiato o interrotto una statina rispetto agli uomini a causa degli effetti collaterali, come i sintomi muscolari. Inoltre, è stata descritta una differente comunicazione tra medico e paziente sui benefici e sui rischi della terapia con statine nei due sessi: una quota maggiore di donne, comprese quelle ad alto rischio, aveva infatti riferito di non aver ricevuto informazioni esauritive sul rischio di malattie cardiache rispetto agli uomini (26). Le potenziali ragioni di tali differenze di genere nell'aderenza possono essere riconducibili a fattori quali il più elevato livello di intolleranza alle statine nelle donne e le maggiori responsabilità di cura della famiglia. Gli aspetti demografici (età più avanzata), psicologici e di intolleranza ai farmaci, emersi come preponderanti per motivare le differenze di genere nell'aderenza al trattamento con le statine, sottolineano la necessità di interventi mirati a migliorare la gestione della terapia ipocolisterolemizzante nelle donne, in particolare quando si manifesta l'incremento del rischio cardiovascolare (27).

In Italia un'analisi di real-world evidence condotta sui database amministrativi della regione Lombardia con disponibilità dei dati dal 2000 al 2012 ha riportato una PDC media a 1 anno di 0,48 per gli uomini e di 0,41 per le donne in trattamento con ipolipemizzanti (28). Tale differente aderenza si confermava anche dopo l'esclusione dei pazienti con una sola prescrizione di ipolipemizzanti (PDC media 0,64 negli uomini e 0,57 nelle donne) e anche selezionando solo chi aveva una storia di un precedente evento cardiovascolare (PDC media 0,69 negli uomini e 0,63 nelle donne). Infine, in analogia con i nostri dati, la proporzione di pazienti aderenti (PDC ≥ 80%) era significativamente più alta nel sesso maschile che in quello femminile (rispettivamente 27% e 19%) (28).

I risultati di questa analisi hanno confermato come l'aderenza terapeutica sia ancora insoddisfacente, sebbene una maggiore quota di pazienti di sesso maschile risultasse aderente, qualunque fosse il rischio cardiovascolare residuo, inteso come probabilità di andare incontro a un evento cardiovascolare maggiore nonostante il trattamento con le terapie standard raccomandate (29). Pur tenendo conto della diversa aderenza nei due sessi, tali evidenze sono in linea con precedenti dati di real-world evidence nella pratica clinica italiana, dai quali è emersa un'aderenza subottimale in tutte le classi di pazienti trattati per ipercolesterolemia non familiare, a prescindere dal target lipidico raccomandato: pazienti con pregresso evento cardiovascolare, diabete, diagnosi di dislipidemia e in prevenzione primaria (9).

Nella nostra popolazione vi era una differenza significativa tra i generi per i costi sostenuti dal SSN. La spesa sanitaria diretta per paziente è risultata più elevata nel sesso maschile, sia nell'analisi a un anno di follow-up che nell'intero periodo di osservazione. Su tali costi, la voce di spesa più impattante era quella delle ospedalizzazioni, sia da cause cardiovascolari che da altre cause, presumibilmente associate al peggiore profilo di comorbidità degli uomini, comprovato da un CCI più alto e da una maggiore proporzione di pazienti con un CCI  $\geq 2$ . L'associazione del sesso maschile con l'aumento delle spese sanitarie è stata confermata anche dall'analisi multivariata e dalle sub-analisi sulla popolazione stratificata per rischio cardiovascolare e per età. Altro aspetto su cui porre l'attenzione è la quota di spesa annua riservata ai farmaci ipolipemizzanti che sia al primo anno di follow-up che sull'intero periodo era superiore negli uomini che nelle donne, verosimilmente anche per effetto della maggiore aderenza nel sesso maschile. Tuttavia, la comparazione temporale dei costi per le statine ha fatto emergere in entrambi i sessi una sensibile contrazione dei costi sanitari del primo anno rispetto ai costi annualizzati nell'intero follow-up (rispettivamente da una media di € 151 a una media di € 46 nel sesso maschile e da una media di € 131 a una media di € 38 in quello femminile). La ragione di tale riduzione potrebbe risiedere in una maggiore propensione a conformarsi alla terapia nel breve periodo, indipendentemente dai sessi, come confermato dall'elevata quota di pazienti (circa il 43%) che durante il periodo di osservazione hanno interrotto il trattamento ipolipemizzante.

Anche se la letteratura riporta dati comparativi tra i sessi su vari aspetti del trattamento della dislipidemia (basi ormonali, farmacocinetica, farmacodinamica, farmacoutilizzazione, aderenza) (23-27), sono invece pochissimi gli studi sul burden economico connesso all'utilizzo di statine negli uomini e nelle donne. I dati del nostro campione, rappresentativo di diverse aree geografiche sul territorio nazionale, sono comparabili con uno studio di real-world evidence di Mennini et al., condotto utilizzando i flussi informativi sanitari della regione Marche tra il 2008 e il 2014. Su una media annuale di 5.588 ricoverati con diagnosi di ipercolesterolemia nella regione durante il periodo considerato, vi era una preponderanza di uomini (58%) rispetto alle donne (42%). I costi complessivi annui per le ospedalizzazioni erano pari € 32,9 milioni, anche in questo caso sensibilmente più elevati nel sesso maschile (€ 21,2 milioni) che in quello femminile (€ 11,7 milioni) (30).

I risultati di questo studio devono essere considerati alla luce di alcune limitazioni correlabili all'utilizzo dei database amministrativi. A fronte del vantaggio di un approccio basato sull'analisi di dati provenienti della reale pratica clinica di un campione di assistiti, i database amministrativi potrebbero non comprendere tutte le informazioni, soprattutto relative alla gravità della malattia e alle comorbidità, o altri dati utili per correggere o escludere eventuali fattori confondenti. Per la stratificazione dei pazienti per profilo di rischio cardiovascolare residuo, si è fatto ricorso a dati registrati nei flussi amministrativi, vale a dire diagnosi di dimissione ospedaliera e prescrizione di farmaci, ma non è stato possibile accertare la presenza di altri fattori che intervengono nella stima del rischio, quali l'obesità, il fumo, la sedentarietà e il regime alimentare. Infine, dal momento che la caratterizzazione dei pazienti inclusi nella presente analisi ha avuto inizio prima della pubblicazione delle Linee Guida ESC/EAS del 2019 (2), sono stati applicati criteri per la definizione del rischio cardiovascolare precedenti a quelli delle Linee Guida e riferibili a quanto riportato in letteratura al momento dello studio (17). Infine, anche se nel campione di assistiti utilizzato per l'analisi il nord Italia era meno rappresentato rispetto al centro e al sud, tale differenza non dovrebbe influenzare i risultati, dato che le grandi dimensioni della popolazione dovrebbero ammortizzare le possibili difformità interregionali, in termini sia di misurazione della colesterolemia almeno una volta nella vita (secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, dal 67% della Basilicata all'89% del Molise) sia di diagnosi di ipercolesterolemia (dal 16% della Campania al 29% della Calabria) (31).

## Conclusioni

La presente analisi evidenzia come la gestione terapeutica dei pazienti con dislipidemia non sia ancora ottimale, soprattutto nelle donne. La complessità clinica e la multifattorialità della malattia cardiovascolare aterosclerotica rendono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto sul raggiungimento del target lipidico di fattori socioeconomici, geografici, ambientali e genetici in tutte le classi di rischio.

## Acknowledgements

The Authors would like to thank the collaborators of the Study Group of the participating Italian bodies (Healthcare bodies group): Margherita Andretta (Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza), Marcello Bacca (ASL Brindisi), Antonietta Barbieri (ASL Vercelli), Fausto Bartolini (USL Umbria 2, Terni), Marcello Caputo (P.O. SS. Annunziata di Chieti, ASL Lanciano Vasto Chieti, Chieti), Arturo Cavaliere (ASL Viterbo), Andrea Ciaccia (ASL Foggia), Alberto Costantini (ASL Pescara), Fulvio Ferrante (ASL Frosinone), Simona Gentile (Regione Molise Direzione Generale per la Salute, Campobasso), Stefano Grego (ASL3 Genovese, Genova), Antonella Lavalle (Regione Molise Direzione Generale per la Salute, Campobasso), Alessandro Lupi (ASL VCO, Domodossola e Verbania), Silvia Maccio (ASL3 Genovese, Genova), Daniela Mancini (ASL Brindisi), Rossella Mosconi (ASL Taranto), Cataldo Procacci (ASL BAT, Andria), Davide Re (ASL Teramo), Fiorenzo Santoleri (ASL Pescara).



## Disclosures

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

**Financial support:** This project was conducted with the impartial contribution of Organon Italy.

## Bibliografia

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-2472. [CrossRef](#) [PubMed](#)
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. [CrossRef](#) [PubMed](#)
3. Arca M, Di Fusco SA. Dislipidemia: i nuovi target e importanza delle terapie di associazione [Dyslipidemias: new therapeutic targets and relevance of combination therapies]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Apr;22(4 Suppl 1):5S-8S. Italian. [CrossRef](#) [PubMed](#)
4. Jeong HS, Hong SJ, Cho JM, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Factorial Design, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Combination Therapy of Pitavastatin and Ezetimibe Versus Monotherapy of Pitavastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Clin Ther*. 2022;44(10):1310-1325. [CrossRef](#) [PubMed](#)
5. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-545. [CrossRef](#) [PubMed](#)
6. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-1289. [CrossRef](#) [PubMed](#)
7. Guglielmi V, Bellia A, Pecchioli S, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*. 2017;263:36-41. [CrossRef](#) [PubMed](#)
8. Engebretsen I, Munkhaugen J, Bugge C, et al. Gaps and discontinuation of statin treatment in Norway: potential for optimizing management of lipid lowering drugs. *Eur Heart J Open*. 2022;2(6):oeac070. [CrossRef](#) [PubMed](#)
9. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, et al. Evaluation of the Therapeutic Pattern and Pharmacology-Utilization in Hypercholesterolemic Patients Treated with Statins: A Retrospective Study on Italian Real-World Data. *Risk Manag Healthc Policy*. 2022;15:1483-1489. [CrossRef](#) [PubMed](#)
10. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):211-218. [CrossRef](#) [PubMed](#)
11. World Health Organization (WHO) Health technology assessment. [Online](#) (Accessed September 2023)
12. AGENAS (Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali). HTA Health Technology Assessment. [Online](#) (Accessed September 2023)
13. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Good Practices Reports & More. [Online](#) (Accessed September 2023)
14. European Network for Health Technology Assessment (EU-nethTA). HTA Core Model® [Online](#) (Accessed September 2023)
15. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods<sup>a</sup> Version 6.0. [Online](#) (Accessed September 2023)
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH). Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 4th Edition. [Online](#) (Accessed September 2023)
17. Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(6):487-496. [CrossRef](#) [PubMed](#)
18. Perrone V, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L. Residual cardiovascular risk in patients who received lipid-lowering treatment in a real-life setting: retrospective study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:649-655. [CrossRef](#) [PubMed](#)
19. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018;15:45-55. [CrossRef](#) [PubMed](#)
20. Wiese CB, Agle ZW, Zhang P, Reue K. Chromosomal and gonadal sex drive sex differences in lipids and hepatic gene expression in response to hypercholesterolemia and statin treatment. *Biol Sex Differ*. 2022;13(1):63. [CrossRef](#) [PubMed](#)
21. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):572-582. [CrossRef](#) [PubMed](#)
22. Antonenko A, Leahy A, Babenko M, Lyons D. Low dose hydrophilic statins are the preferred agents for females at risk of osteoporosis. *Bone Rep*. 2021;16:101152. [CrossRef](#) [PubMed](#)
23. Virani SS, Woodard LD, Ramsey DJ, et al. Gender disparities in evidence-based statin therapy in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2015;115(1):21-26. [CrossRef](#) [PubMed](#)
24. Brown CJ, Chang LS, Hosomura N, et al. Assessment of Sex Disparities in Nonacceptance of Statin Therapy and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Among Patients at High Cardiovascular Risk. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e231047. [CrossRef](#) [PubMed](#)
25. Goldstein KM, Zullig LL, Bastian LA, Bosworth HB. Statin Adherence: Does Gender Matter? *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(11):63. [CrossRef](#) [PubMed](#)
26. Karalis DG, Wild RA, Maki KC, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):833-841. [CrossRef](#) [PubMed](#)
27. Drakul D, Sokolović D, Radanović M, et al. Sex Differences in the Use of Cardiovascular Drugs: A Survey of Patients in a Single Center. *Acta Med Acad*. 2021;50(3):351-357. [CrossRef](#) [PubMed](#)
28. Olmastroni E, Boccalari MT, Tragni E, et al. Sex-differences in factors and outcomes associated with adherence to statin therapy in primary care: need for customisation strategies. *Pharmacol Res*. 2020;155:104514. [CrossRef](#) [PubMed](#)
29. Gomez-Delgado F, Raya-Cruz M, Katsiki N, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P. Residual cardiovascular risk: when should we treat it? *Eur J Intern Med*. 2024;120:17-24. [CrossRef](#) [PubMed](#)
30. Mennini FS, Bini C, Marcellusi A, Sciattella P. Stima dei costi sanitari diretti per Ipercolesterolemia. [Online](#); (Accessed September 2023)
31. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica: Aspetti epidemiologici – Ipercolesterolemia in Italia. [Online](#); (Accessed February 2024)



# Accesso precoce ai farmaci: una proposta di riforma per il Servizio Sanitario Nazionale

Patrizia Popoli<sup>1</sup>, Giovanni Giuliani<sup>2</sup>, Arturo Cavaliere<sup>3</sup>, Claudio Jommi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità - Italy

<sup>2</sup>Access Chapter, Roche SpA, Monza (MB) - Italy

<sup>3</sup>Servizio Farmaceutico Aziendale, ASL Viterbo e SIFO - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

## Early access programs for medicines: a reform proposal for the Italian National Health Service

The present paper illustrates a reform proposal on early access for medicines. In this proposal early access stands for patient's access, outside of clinical trials and covered by the Italian National Health Service (*Servizio Sanitario Nazionale*, SSN), to a new medicine or an indication of an already approved medicine before the approval or in between the approval and the decision on price and reimbursement status. The proposal emerged from a multi-stakeholder working group within the Sixth Edition of the "Seminari di Mogliano Veneto". The reform proposal is aimed at converting the current early access programs (mainly, the programs introduced with Laws 648/96 and 326/03) into a single program inspired by the one introduced in France in 2021. The proposal provides indications on eligibility criteria for drugs and patients, application procedure, evaluation process, economic safeguard clauses, data collection, issues derived from the circumstance that the drug/indication included into the early access program is not reimbursed afterwards and the actions to implement this program.

**Keywords:** Early access, Italy, Medicines, National Health Service

## Introduzione

Il presente paper illustra i risultati di un Gruppo di Lavoro (GdL) che ha discusso una possibile riforma dei Programmi di Accesso Precoce ai farmaci (*Early Access Program*, EAP) in Italia. Per EAP si intendono in questa sede le iniziative finalizzate a rendere accessibile un nuovo farmaco/nuova indicazione di farmaci esistenti, in contesti non sperimentali e a carico, direttamente o indirettamente, del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), prima della loro approvazione e/o approvati ma in attesa delle decisioni formali di Prezzo e Rimborso (P&R). Non sono quindi stati inclusi i Programmi di Uso Compassionevole, che sono generalmente previsti per farmaci per i quali non sono disponibili valide alternative terapeutiche e per malattie gravi/rare, in cui i farmaci oggetto dei programmi sono a carico dell'industria (1). Il GdL è stato costituito nell'ambito della Sesta Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto ("Diamo valore al percorso compiuto: temi irrisolti ed emergenti in un nuovo contesto regolatorio"),

tenutasi il 21 e il 22 settembre 2023. Il GdL ha visto la partecipazione, come nelle precedenti edizioni dei Seminari di Mogliano, di soggetti istituzionali (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA, e Regioni) e *stakeholder* (clinici, referenti per i pazienti e imprese) (cfr. Ringraziamenti).

Nello specifico, il coordinatore del GdL ha individuato i temi chiave oggetto della proposta di riforma, inquadrandola nell'attuale contesto degli EAP in Italia e condividendola in una prima sessione plenaria del Seminario. Il GdL ha discusso le possibili opzioni di riforma in due sessioni distinte, la prima finalizzata a ricevere in modo aperto le proposte dei partecipanti al GdL, la seconda di condivisione di un percorso comune, che si sono concretizzate in una presentazione validata dal GdL e presentata in plenaria con commenti da parte dei partecipanti di altri GdL.

Il paper è diviso in due parti. Nella prima viene descritto in sintesi lo stato attuale degli EAP in Italia. Nella seconda vengono illustrati i risultati del GdL.

## I programmi di accesso precoce disponibili in Italia

Garantire ai pazienti un rapido accesso a farmaci potenzialmente efficaci è un obiettivo importante per ciascun sistema sanitario, e ciò è tanto più vero nel caso di malattie gravi e prive di opzioni terapeutiche di provata efficacia.

Per farmaci a designazione orfana che abbiano già ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in

**Received:** April 18, 2024

**Accepted:** May 9, 2024

**Published online:** June 17, 2024

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Claudio Jommi

email: [claudio.jommi@uniupo.it](mailto:claudio.jommi@uniupo.it)



Italia è previsto un percorso di valutazione accelerato (100 giorni anziché 180). Tale tempistica non è stata tuttavia mai rispettata, anche perché la valutazione ai fini del riconoscimento della rimborsabilità e della negoziazione del prezzo del farmaco è un processo complesso che, soprattutto nei casi in cui le evidenze disponibili sono limitate (come accade tipicamente proprio per i farmaci a designazione orfana), richiede tempi piuttosto lunghi. Secondo un recente rapporto (2) nessun farmaco orfano per cui è stata richiesta la “procedura 100 giorni” ha ottenuto lo *status* di rimborsabilità e prezzo entro tale termine (tempo mediano 493 giorni, minimo 270 e massimo 877). Nello specifico, il rapporto ha incluso i farmaci che hanno aperto la procedura in CTS (Commissione Tecnico-Scientifica) a ottobre 2018 (anno in cui è stata nominata l’ultima CTS) e la cui Determina di P&R è stata pubblicata in GU (Gazzetta Ufficiale) entro il 27-04-2022 (88 farmaci di cui 29 orfani). Con il termine *early access*, tuttavia, non ci si riferisce alla rapidità del processo valutativo post-AIC ma alla possibilità di rendere disponibile anticipatamente un farmaco non ancora autorizzato (vale a dire che non ha ancora ottenuto un’AIC), in assoluto o per l’indicazione di interesse.

Negli altri Paesi europei, con l’eccezione della Francia, non esistono programmi strutturati di accesso precoce, se non programmi di uso compassionevole, in cui però i farmaci sono a carico dell’industria (1).

In Italia sono disponibili due principali programmi che consentono l’accesso precoce ai farmaci a carico del SSN: la Lista 648/96 (Legge 648/96) (d’ora in poi Lista 648) e il Fondo 5% (Legge 326/203) (d’ora in poi Fondo 5%). Per le loro

caratteristiche, tuttavia, tali strumenti non possono essere considerati dei veri e propri programmi di *early access*.

La Lista 648 ha un obiettivo misto in quanto prevede sia l’accesso precoce a farmaci in via di sviluppo per una data indicazione sia la possibilità di uso *off-label*. Rispetto a questa seconda opzione è inoltre prevista la possibilità di inclusione in Lista 648, per ragioni di economicità, anche in presenza di alternative terapeutiche con AIC per un’indicazione per la quale si richiede l’introduzione in Lista 648. Non è fissato un tempo massimo di permanenza nella lista, anche se ovviamente vengono esclusi i farmaci che abbiano ottenuto la rimborsabilità per le indicazioni precedentemente incluse in Lista 648. Ai sensi del Decreto Ministeriale (DM) 2/8/2019, infine, per l’inserimento in Lista 648 dovrebbe essere prevista una negoziazione del prezzo. Sulla base delle nostre migliori conoscenze, tale negoziazione non è di fatto mai avvenuta, in quanto il prezzo deve essere necessariamente negoziato con le aziende farmaceutiche che sono però escluse dalla possibilità di chiedere l’inserimento in Lista 648 dei propri farmaci.

Il Fondo 5%, invece, consente l’accesso a farmaci ancora privi di AIC a singoli pazienti affetti da malattie gravi e prive di alternative terapeutiche. In molti casi, tuttavia, tale strumento risulta di difficile utilizzo in quanto la necessità di un’autorizzazione caso per caso comporta dei tempi spesso incompatibili con la severità dei quadri clinici e la conseguente urgenza del trattamento.

La Tabella 1 riassume le caratteristiche della Lista 648 e del Fondo 5%, insieme ai Programmi di Uso Compassionevole.

**TABELLA 1** - Lista 648, fondo 5% e uso compassionevole a confronto

Schemi di accesso precoce	Uso compassionevole	Lista 648 (e uso consolidato)	Fondo 5%
<b>Normativa di riferimento</b>	Da DM 8/5/2013 a DM 7/9/2017	Legge 648/96, Legge 79/14, DM 2/8/2019	Legge 326/03, Legge 175/21
<b>Richiesta individuale/ Programma</b>	Singoli pazienti Programmi su più pazienti	Tutti i pazienti con indicazione “coperta” da parere favorevole a inserimento in 648	Singoli pazienti
<b>Pagatore farmaco (budget dedicato)</b>	Industria (almeno farmaco)	SSN (Regioni) (no budget dedicato)	AIFA (rimborso richiesta aziende sanitarie) (Fondo dedicato e finanziato da industria – 50% del Fondo 5%)
<b>Criteri di selezione</b>	Malattie gravi o rare o per le quali i pazienti sono in pericolo di vita No valide alternative terapeutiche Paziente non può essere incluso in sperimentazione clinica Ai fini della continuità terapeutica, pazienti già trattati con beneficio clinico nell’ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa	No valide alternative terapeutiche – medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia – medicinali non ancora autorizzati (vale a dire senza ancora AIC), ma in corso di sperimentazione clinica – medicinali da impiegare per indicazione diversa da quella autorizzata ( <i>off-label</i> in senso stretto) – uso consolidato per una o più indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, supportato da dati di letteratura  Presenza di alternative terapeutiche e inseriti sulla base di considerazioni economiche	Farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati (vale a dire senza ancora AIC) che rappresentano una speranza di terapia per particolari e gravi patologie

Schemi di accesso precoce	Uso compassionevole	Lista 648 (e uso consolidato)	Fondo 5%
<b>Chi fa richiesta</b>	Clinici	Associazioni Pazienti, Società Scientifiche, Aziende sanitarie, IRCCS, Università, Clinici, AIFA (CTS/CSE)	Centri di Riferimento/Strutture specialistiche
<b>Chi approva</b>	Comitato Etico (Notifica ad AIFA per i programmi)	AIFA (CTS/CSE): inserimento in Lista 648 è subordinato a negoziazione prezzo (Decreto 2/8/2019)	AIFA (CTS/CSE)
<b>Evidenze</b>	Almeno di Fase II (Fase I per malattie e tumori rari)	Almeno di Fase II/Supporto di dati di letteratura per uso consolidato	Report clinico sul paziente
<b>Trasmissione monitoraggi</b>	Notifica AIFA (Reazioni avverse)	No	No
<b>Dati su spesa SSN</b>	–	In linea di principio, sì a Regione e AIFA. Di fatto, no	Fino al 2017 in forma aggregata su Fondo dedicato (17,8 milioni €) e Spesa (13,5 milioni di €). 2020 su Fondo dedicato (16,3 milioni €). Dato analitico dal 2020 su richieste autorizzate su sito AIFA
<b>Impatto su negoziazione P&amp;R</b>	Non specificato	Farmaci in 648 usati come comparatori. Fatturato in 648 considerato in caso di definizione di tetti di spesa di prodotto	Non specificato

AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; CSE = Commissione Scientifico-Economica; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; DM = Decreto Ministeriale; P&R = Prezzo e Rimborso; SSN = Servizio Sanitario Nazionale.

## Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro

Il GdL ha affrontato il tema degli EAP, intesi, come già specificato, come le iniziative finalizzate a rendere accessibile un nuovo farmaco/nuova indicazione di farmaci esistenti, in contesti non sperimentali e a carico del SSN, prima della loro approvazione e/o approvati ma in attesa delle decisioni formali di P&R.

In termini generali, il GdL ha evidenziato come l'accesso precoce, se opportunamente gestito e prioritizzato, possa rappresentare un'importante opportunità non solo per i pazienti e la comunità scientifica, ma anche per i soggetti che valutano i farmaci ai fini dell'accesso al rimborso, che possono acquisire ulteriori dati per ridurre l'incertezza e la trasferibilità degli effetti dal contesto sperimentale a quello reale.

D'altra parte, è stato constatato come gli attuali programmi (Lista 648/96, Fondo 5%) rispondano solo parzialmente a questa necessità. Oltre alle problematiche di gestione già specificate (autorizzazione caso per caso per accesso a Fondo 5% e difficoltà nella negoziazione del prezzo per l'inserimento in Lista 648), sono state sottolineate le seguenti criticità, con riferimento alla Lista 648:

- avere incluso sia farmaci/indicazioni in sviluppo (accesso precoce) sia indicazioni non in sviluppo (uso *off-label* in senso stretto), dal momento che le motivazioni e le logiche dell'accesso precoce e dell'uso *off-label* sono sostanzialmente diverse;

- avere previsto, come criterio di eleggibilità all'accesso precoce, la convenienza economica per il SSN, oltre all'assenza di valide alternative terapeutiche, dal momento che è proprio quest'ultima la principale ragion d'essere dell'uso *off-label* e che i farmaci con AIC hanno comunque studi registrativi alle spalle;
- non essere disponibili evidenze di impatto sulla spesa e sul profilo rischio-benefici, pur essendo previsto che tali evidenze vengano raccolte e inviate dalle regioni trimestralmente.

Il GdL ha quindi ragionato su una possibile riforma strutturata degli EAP, partendo da una prima proposta già resa pubblica (3,4) e basata su un adattamento al contesto italiano dell'attuale programma di accesso precoce approvato in Francia con la *LOI 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021*. Tale Legge ha previsto, a partire da luglio 2021, la creazione, oltre all'uso compassionevole, di un nuovo schema di accesso precoce (AP, *Accès Précoce*) (1,3,4). L'AP è coperto dal sistema di assicurazioni sociali anche se non è previsto un fondo dedicato. La copertura dell'AP riguarda farmaci prima dell'AIC e/o prima della conclusione della procedura di P&R. La richiesta è effettuata dalle imprese, anche prima della sottomissione all'EMA (*European Medicines Agency*) della documentazione per l'approvazione del farmaco. Formalmente, l'AP ha durata di un anno ma può essere rinnovato presentando informazioni aggiuntive sul medicinale. Un farmaco è eleggibile all'AP se (i) in sviluppo o indicato per una malattia

grave, rara o invalidante, (ii) esiste una presunzione di un rapporto favorevole rischio-beneficio sulla base dei risultati ottenuti dalle sperimentazioni cliniche al momento della richiesta, (iii) non esiste un trattamento alternativo appropriato tra i comparatori clinicamente rilevanti e (iv) si presume l'innovatività (nuovo trattamento che offre ai pazienti un sostanziale cambiamento in termini di efficacia; assenza di incertezze significative in relazione alla sicurezza; piano di sviluppo adeguato, vale a dire studio comparativo di Fase II e III, con la sola eccezione di indicazioni rare). Una volta ottenuto un AP, se si tratta di un nuovo medicinale, le aziende farmaceutiche possono fissare liberamente il prezzo di cessione del medicinale in sviluppo per l'intero periodo di accesso precoce e, se l'oggetto dell'AP è un medicinale già commercializzato in Francia per altre indicazioni diverse da quella in sviluppo, si applica il prezzo già negoziato. I contratti legati all'AP prevedono: (i) un tetto di spesa annuale, con copertura a carico dell'impresa dell'eventuale eccedenza; (ii) che, qualora il prezzo finale negoziato attraverso il processo di P&R sia inferiore a quello in AP, la differenza sia rimborsata dall'impresa tramite *pay-back*; (iii) una raccolta dati su: caratteristiche del paziente, condizioni d'uso, efficacia e sicurezza.

Con riferimento ai criteri di eleggibilità, il GdL ha suggerito un approccio più conservativo rispetto a quello francese, che, come già specificato, prevede la possibilità di richiedere l'AP prima della sottomissione all'EMA del dossier finalizzato a ottenere l'approvazione di EMA e dopo. La proposta è di prevedere, almeno in una prima fase, la richiesta di accesso precoce dopo la sottomissione del dossier all'EMA.

Con riferimento all'eleggibilità al programma, il GdL ha proposto di utilizzare i criteri attuali di valutazione dei farmaci innovativi, vale a dire:

- un bisogno terapeutico importante (malattia grave e trattamento non differibile nel tempo);
- un valore terapeutico aggiunto almeno moderato o, nell'intento di restringere ulteriormente i criteri, importante;
- una qualità delle prove basata sul metodo GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) almeno moderata, con l'eccezione delle malattie rare (o assimilate) per le quali la valutazione può essere più flessibile.

Rispetto al processo di valutazione, il GdL ha suggerito in primo luogo che la richiesta di inserimento in un programma di accesso precoce, da rivolgere ad AIFA, possa essere formulata anche dall'impresa farmaceutica. Nel caso in cui siano i clinici e le società scientifiche a proporre ad AIFA l'ingresso in accesso precoce di nuovi farmaci ed estensioni di indicazioni in sviluppo, l'AIFA dovrebbe prendere contatti con l'impresa farmaceutica per valutarne la fattibilità. È stato poi proposto che l'AIFA invii una risposta entro tre mesi dalla richiesta di ingresso nel programma di accesso precoce, che sia la CSE (Commissione Scientifico-Economica) a gestire l'*assessment*, valutando sinergie di competenze procedurali con tutte le attività impattate dal Regolamento Europeo di Health Technology Assessment (HTA), che i risultati della valutazione siano pubblicati, che la valutazione dell'innovatività

sia riconosciuta anche per il successivo iter registrativo e che l'impresa sottometta tempestivamente la richiesta di valutazione per la negoziazione di P&R dopo la *Positive Opinion* del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*). Il GdL ha poi suggerito che vi sia un coinvolgimento fattivo delle Regioni per evitare duplicazioni nella raccolta dati e a supporto della selezione dei centri prescrittori. Infine è stata sottolineata l'importanza che vi sia una comunicazione strutturata ai pazienti sui criteri di eleggibilità al trattamento precoce e sulla possibilità che il farmaco non ottenga poi la rimborsabilità, per gestire *ex ante* la possibile percezione di iniquità nell'accesso. Tale comunicazione dovrebbe essere realizzata da AIFA attraverso un documento pubblico in cui sia esplicitato l'ingresso in accesso precoce del farmaco o della nuova indicazione.

Il GdL ha inoltre individuato alcune clausole di tipo economico, che vanno a vantaggio della sostenibilità sia per le imprese che per il SSN. Nello specifico sono stati previsti:

- la libera determinazione dei prezzi da parte delle imprese (se si tratta di un nuovo farmaco) o l'uso del prezzo corrente per altre indicazioni (se si tratta di nuove indicazioni di farmaci già approvati) con *pay-back* nel caso il prezzo successivamente negoziato sia inferiore a quello determinato al momento dell'accesso precoce;
- tetti di spesa in accesso precoce, con scaglioni il più possibile predefiniti per garantire automatismi di abbattimento del prezzo (o aumento di sconto) dichiarato nella richiesta di accesso precoce;
- il finanziamento attraverso il fondo farmaci innovativi per 36 mesi, in quanto i farmaci in accesso precoce rispondono ai criteri di innovatività (presunta), su cui viene riallocato l'eventuale *pay-back* di cui *supra*;
- la previsione formale di tempi abbreviati per la negoziazione del P&R, una volta che il farmaco viene approvato, essendo il farmaco già valutato per l'accesso precoce.

Un aspetto su cui ha insistito in modo particolare il GdL è il tema della raccolta dati. La raccolta dovrebbe essere commisurata a tempi e risorse disponibili e gestita il più possibile tramite i Registri Farmaci di AIFA, con una particolare attenzione all'aderenza nella compilazione delle schede e alla messa a disposizione dei dati. Il Registro Farmaci, che dovrebbe essere attivato anche per la fase di accesso precoce, consente di gestire l'eleggibilità al trattamento e, tramite delle schede di *follow-up* e di fine trattamento, di raccogliere informazioni anche di esito clinico. Una valutazione più ampia dell'esito, che includa anche la prospettiva dei pazienti (qualità della vita correlata allo stato di salute) e gli effetti economici (eventi evitati grazie al farmaco e relativi costi), laddove tali dimensioni siano rilevanti, richiederebbe il disegno e la realizzazione di veri e propri studi osservazionali prospettici.

Un ultimo tema affrontato dal GdL è come gestire l'eventualità che il farmaco non sia poi rimborsato. È stato suggerito che l'azienda fornisca il farmaco per un anno e/o comunque fino a quando il clinico ritiene che ci sia un beneficio e che si concordi una condivisione dei costi tra SSN e impresa rispetto alla spesa già sostenuta.

**TABELLA 2** - Nuovo schema di accesso precoce confrontato con quelli esistenti (lista 648, fondo 5%, uso compassionevole)

Schemi di accesso precoce	Accesso precoce	Lista 648 (e uso consolidato)	Fondo 5%	Uso compassionevole
<b>Tempi di richiesta</b>	Dalla sottomissione EMA	Liberi	In attesa di AIC	Pre-AIC
<b>Tempi di autorizzazione</b>	Entro tre mesi dalla richiesta ad AIFA	nd (in capo ad AIFA)	nd (in capo ad AIFA)	nd (comunicazione ad AIFA e approvazione da parte dei Comitati Etici)
<b>Popolazione/criteri</b>	Elevato medical need. Farmaci con valore terapeutico aggiunto rilevante. Trattamento non differibile	Assenza di valide alternative terapeutiche/ Presenza di alternative terapeutiche e inseriti sulla base di considerazioni economiche	Farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati (vale a dire senza ancora un'AIC) che rappresentano una speranza di terapia per particolari e gravi patologie	Malattie gravi o rare o per le quali i pazienti sono in pericolo di vita. Assenza di valide alternative terapeutiche (elevato medical need). Pazienti che non possono essere inclusi in sperimentazione clinica. Ai fini della continuità terapeutica, pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa
<b>Prezzo</b>	Libero con clausole di salvaguardia	Da negoziare ai sensi del DM 2/8/2019	Libero	nd (comunicazione ad AIFA e approvazione da parte dei Comitati Etici)
<b>Richiesta individuale/ Programma</b>	Tutti i pazienti con indicazione individuata in avvio del programma	Tutti i pazienti con indicazione "coperta" da parere favorevole a inserimento in 648	Singoli pazienti	Entrambi
<b>Finanziamento</b>	Fondo farmaci innovativi	SSN (Regioni) (no budget dedicato)	AIFA (rimborso richiesta aziende sanitarie) (Fondo dedicato e finanziato da industria – 50% del Fondo 5%)	Industria (almeno farmaco)
<b>Chi applica</b>	Imprese farmaceutiche, Clinici/Società Scientifiche tramite AIFA	Associazioni Pazienti, Società Scientifiche, Aziende sanitarie, IRCCS, Università, Clinici, AIFA (CTS/CSE)	Centri di Riferimento/ Strutture specialistiche	Clinici
<b>Chi approva</b>	AIFA (CTS/CSE)	AIFA (CTS/CSE): l'inserimento in Lista 648 è subordinato a negoziazione prezzo (Decreto 2/8/2019)	AIFA (CTS/CSE)	Comitato Etico (Notifica ad AIFA per i programmi)

AIC = Autorizzazione all'Immissione in Commercio; AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco; CSE = Commissione Scientifico-Economica; CTS = Commissione Tecnico-Scientifica; DM = Decreto Ministeriale; EMA = European Medicines Agency; IRCCS = Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; P&R = Prezzo e Rimborso; SSN = Servizio Sanitario Nazionale.

La Tabella 2 illustra in sintesi il nuovo programma proposto di accesso precoce confrontato con gli altri schemi esistenti.

Il GdL ha infine analizzato le azioni per poter attuare tale programma, azioni che comprendono:

- una proposta normativa per il nuovo programma di EAP, la sua approvazione e la redazione, presumibilmente da parte di AIFA, di un Regolamento attuativo/Programma operativo;

- una revisione della normativa sulla Lista 648 e la successiva identificazione, all'interno di tale Lista, dei farmaci candidabili al nuovo EAP e di quelli che rimarrebbero ad uso *off-label* puro.

### Acknowledgements

Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro, che hanno condiviso le raccomandazioni presentate: Lorenzo Amoroso (MSD), Michele Avoni (Menarini Stemline),



Vincenzo Barba (Astellas), Alessandra Bianchi (GSK), Ovidio Brignoli (SIMG), Antonietta Caputo (Janssen Cilag), Americo Cicchetti (Università Cattolica del Sacro Cuore), Luisa Cirillo (Amgen), Marzia Colani (Bayer), Maddalena Costanzo (AstraZeneca), Paola Ianna (Daiichi-Sankyo), Anna Maria Marata (Commissione Regionale del Farmaco) (Emilia Romagna), Tiziana Nicoletti (Cittadinanzattiva), Veronica Ottobri (Almirall), Leonardo Perrone (AbbVie), Carmine Pinto (AUSL-IRCCS di Reggio Emilia), Alessandro Rambaldi (ASST Papa Giovanni XXIII), Carlo Riccini (Farindustria), Roberta Rondena (Novartis), Anna Chiara Rossi (Alexion), Francesca Venturini (Azienda Ospedale-Università di Padova), Elena Visentin (Galapagos).

### Disclosures

**Conflict of interest:** PP and AC have no conflict of interest to declare; GG is an employee of Roche; CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for AbbVie, Amgen, AstraZeneca,

Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work.

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

---

### Bibliografia

1. Tarantola A, Otto MH, Armeni P, Costa F, Malandrini F, Jommi C. Early access programs for medicines: comparative analysis among France, Italy, Spain, and UK and focus on the Italian case. *J Pharm Policy Pract.* 2023;16(1):67. [CrossRef PubMed](#)
2. Canonico PL, Luccini F, Marcellusi A, Viola V. EXPLORARE. Rare Disease Deep Dive and Proposals. Febbraio 2023 ([Online](#)) (Accessed April 2024).
3. Jommi C. Accesso precoce in Italia e in UE: prospettive e sfide per il mercato dei farmaci ([Online](#)) (Accessed april 2024).
4. ISPOR Italy Rome Chapter. Early access program: tra criticità e proposte per il futuro ([Online](#)) (Accessed april 2024).

# Cabozantinib use in second or subsequent line of treatment in renal cell carcinoma: an analysis of Italian administrative databases

Cristian Lolli<sup>1</sup>, Antonio Verde<sup>2</sup>, Luca Degli Esposti<sup>3</sup>, Valentina Acciai<sup>4</sup>, Alessia Brigido<sup>4</sup>, Emanuela Proietti<sup>4</sup>, Sarah Scagliarini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola - Italy

<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine and Surgery, School of Medicine and Surgery, University of Naples Federico II, Naples - Italy

<sup>3</sup>Clicon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

<sup>4</sup>IPSEN, Milan - Italy

<sup>5</sup>Department of Medical Oncology, AORN "A. Cardarelli", Naples - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Cabozantinib use in everyday clinical practice for advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) is relatively recent, and real-world data on treatment persistence, adherence and sequencing are still limited.

**Methods:** We conducted an analysis based on an integrated administrative database, covering around 6.9 million health-assisted Italian individuals, to explore the use of cabozantinib for RCC. Patients with at least one prescription for cabozantinib during 2017-2020 were searched. These were characterized during all available period (i.e. from 2010 onwards) before the index date and were observed after inclusion.

**Results:** A total of 113 patients treated with cabozantinib in second or subsequent line were included, and their demographic, clinical and treatment characteristics were described. About half of these RCC patients were aged >65 years (47.8%). Sixty patients (53.1%) were highly adherent to cabozantinib therapy, and the median cabozantinib treatment duration of use was 8.7 months (95% confidence interval: 5.8-11.1). During the first year of follow-up, the average total cost per patient was €32,508.

**Conclusions:** We described second or subsequent line cabozantinib treatment for RCC in a real-world setting and the economic burden of disease in Italy, taking advantage of large, integrated administrative databases.

**Keywords:** Administrative databases, Cabozantinib, Real-world studies, Renal cell carcinoma, Treatment

## Introduction

Kidney cancer affected more than 430,000 new patients and caused about 180,000 deaths in the year 2020 worldwide, ranking 14th in cancer incidence and 15th in mortality (1). In Italy, a total of 13,500 new diagnoses of kidney cancer were estimated during the same year (2). Renal cell carcinoma (RCC) is the most frequent histological type of kidney cancer, and its incidence – although relatively low as compared to other cancers – is rising in both sexes in most world

areas (3). Survival in patients with metastatic disease – that is, about one-third of cases at diagnosis – is poor (4).

Rapid developments in the treatment options for advanced/metastatic RCC have led, during the last few years, to major improvements in the management of the disease and consequently in clinical outcomes. Immune checkpoint inhibitors and anti-angiogenesis tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are now available, and the ESMO guidelines have synthesized through an algorithm and a list of recommendations the first- and second-line systemic treatment of advanced RCC (5). Cabozantinib is an oral small-molecule inhibitor of multiple tyrosine kinase receptors, including MET, vascular endothelial growth factor (VEGF) and AXL. Cabozantinib monotherapy was shown to improve survival and objective response in front-line patients with both intermediate or poor risk RCC and in those with advanced RCC following prior VEGF-targeted therapy (6-8). Subsequently, in the CheckMate 9ER phase III trial, the efficacy and safety of cabozantinib was demonstrated also as a front-line treatment for advanced RCC patients of all risk groups, in combination with nivolumab (9).

**Received:** December 13, 2023

**Accepted:** June 5, 2024

**Published online:** July 3, 2024

**This article includes supplementary material**

**Corresponding author:**

Cristian Lolli

email: [cristian.lolli@irst.emr.it](mailto:cristian.lolli@irst.emr.it)





In Italy, cabozantinib was first approved as a second-line treatment for advanced RCC in November 2017. Its indication was extended in August 2019 to first-line treatment of adults with intermediate or poor risk disease and in October 2022, in combination with nivolumab, to first-line treatment of advanced RCC patients (favourable, intermediate, poor risk). Therefore, given the recent initiation of use of cabozantinib in clinical practice (particularly as a front-line therapy), real-world data on treatment persistence, adherence and sequencing are still limited.

Healthcare databases are increasingly being recognized and used in clinical research to provide new evidence – complementary to those from clinical trials – on the adoption and impact of different patient management and treatment pathways, in a real-world setting (10). Studies based on administrative data and focused specifically on RCC are still limited and rarely related to Italian experience in metastatic RCC (11-13). Thus, with the aim to provide real-world information describing – without comparative purposes – the use of cabozantinib in second or subsequent line of treatment for RCC in clinical practice, we conducted an analysis by integrating data from administrative database, covering more than 10% of the Italian population.

## Methods

Our study is a retrospective analysis of RCC based on Italian Healthcare Departments' administrative databases, covering around 6.9 million health-assisted individuals in six regions of northern, central and southern Italy (i.e. Veneto, Toscana, Umbria, Lazio, Campania and Puglia). Patients were included in the cohort if they satisfied both the following criteria: (i) at least one hospitalization discharge diagnosis of RCC (according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [ICD-9-CM] code 189.0), including both main and secondary diagnosis, identified during December 2017-December 2020; and (ii) at least one dispensation for cabozantinib (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] code L01XE26 [L01EX07 from 2021]) during December 2017-December 2019 (inclusion period) and at least 12 months of potential observation. Supplementary Figure 1 shows in detail the time periods of the study. Since cabozantinib is also indicated for hepatocellular carcinoma (HCC), patients with a hospitalization discharge diagnosis for HCC (ICD-9-CM code 155) during the whole period 2010-2020 were excluded from the cohort. Therefore, the cohort included a total of 144 patients. Given the small number of RCC patients treated with cabozantinib as front-line therapy ( $n = 31$ ) and their short follow-up period available so far (i.e. cabozantinib was approved for first-line treatment in August 2019, and our observation period ends in December 2020), the latter were excluded, and the cohort was focused on second and subsequent line of treatment only ( $n = 113$ ). The index date was defined as the date of first cabozantinib dispensation (in the second or subsequent line setting) within the inclusion period. The line of cabozantinib treatment was identified according to the number of previous systemic therapy lines, including TKI, immunotherapy, everolimus and bevacizumab (more details are given below). Patients were characterized during all available period before the index

date (characterization period, that is, from 2010 onwards, independently of their presence in the database during the whole period) and were observed during all the available period after the inclusion (follow-up, i.e. until December 2020).

Patients' characteristics were derived from the administrative databases, including age at index date and gender.

## Data sources

Data were extracted from the following databases: (i) demographic database, which consists of all patient demographic data, such as gender, age, death; (ii) pharmaceutical database, which supplies information on medicinal products reimbursed by the National Health System (NHS) as the ATC code, number of packages, number of units per package, unit cost per package and dispensation date; (iii) hospitalization database, which comprise all hospitalization data for patients in analysis, such as the discharge diagnosis codes classified according to ICD-9-CM, Diagnosis-Related Group (DRG) and DRG-related charge (provided by the NHS); (iv) outpatient specialist services database, which incorporates all information about visits and diagnostic tests for patients under analysis (date and type of dispensation, description activity and laboratory test or specialist visit charge); and (v) payment exemption database, which contains data of the exemption codes that allow to avoid the contribution charge for services/treatments when specific diseases are diagnosed.

An anonymous univocal numeric code was assigned to each study individual to guarantee patients' privacy, in full conformity with the European General Data Protection Regulation (GDPR) (2016/679). The patient code in each database permitted electronic linkage among all databases. The results were produced as aggregated summaries and were never attributable to a single institution, department, doctor, individual or individual prescribing behaviours. The project from which these analyses were drawn was approved by the Ethics Committee involved in the analysis (the full list, with protocol codes and dates of approval, is reported in Supplementary Table 1).

## Pharmaco-utilization analysis in the cabozantinib cohort

During the whole period of follow-up, the therapeutic pathway was evaluated considering the following therapies/procedures: systemic therapy (TKI: sunitinib, ATC code: L01XE04, current ATC code: L01EX01; axitinib, ATC code: L01XE17, current ATC code: L01EK01; cabozantinib, ATC code: L01XE26, current ATC code: L01EX07; sorafenib, ATC code: L01XE05, current ATC code: L01EX02; pazopanib, ATC code: L01XE11, current ATC code: L01EX03); immunotherapy (nivolumab, ATC code: L01XC17, current ATC code: L01FF01); other therapies (everolimus, ATC code: L01XE10, current ATC code: L01EG02; bevacizumab, ATC code: L01XC07, current ATC code: L01FG01); and surgery (nephrectomy, partial or total, identified by ICD-9-CM codes: 55.4, 55.5). Unspecific chemotherapies were not considered. Cabozantinib drug utilization was evaluated for treatment interruption (defined as no dispensation during a 3-month period); treatment adherence (calculated as number of cabozantinib tablets dispensed from first to penultimate dispensation, divided by the



expected number of tablets according to the number of days between first and last dispensation [medical possession ratio, MPR]; a patient was defined adherent with an MPR  $\geq 80\%$ ; line of treatment (identified by number of previous systemic therapy lines) and duration.

**Healthcare cost analysis in the cabozantinib cohort**

In alive RCC patients, during the first year of follow-up, the healthcare costs were estimated considering the expenses for reimbursable drugs (both RCC-related and overall), referring to the NHS purchase price (applied to outpatient or inpatient medications, as appropriate), for hospitalizations (determined by using the DRG tariffs, for RCC-related hospitalizations and all-cause), and for outpatient specialist services (according to regional tariffs, for tests and visits, prescriptions). Outliers, defined as values that exceed more than three times the standard deviation (SD), were excluded from cost analysis. Data were reported as the mean annual healthcare cost per patient.

**Statistical analysis**

Continuous variables were reported as mean  $\pm$  SD or median and 95% confidence interval (CI), and categorical variables were expressed as numbers and percentages. Comparisons in the adherence to cabozantinib treatment between subgroups according to age and line of therapy were performed using the chi-square test. To take into account time-to-event outcome, without any comparative purpose but only with a descriptive intent, cabozantinib treatment persistence was analysed using Kaplan-Meier product-limit survival curve estimates (14), starting from the date of first dispensation until treatment interruption (defined as no dispensation during a 3-month period) plus last dispensation coverage or until death (events), or until end of follow-up period with the patient being still alive and on treatment (censored). Sensitivity analyses were conducted for treatment adherence and treatment persistence. These were performed by adopting different criteria as compared to the main analysis: for treatment adherence, MPR cutoffs in sensitivity analyses were set at (i)  $\geq 70\%$  and (ii)  $\geq 90\%$  (as compared to  $\geq 80\%$  in the main analysis); for treatment interruption, the grace periods in sensitivity analyses were set at (i) 2 months and (ii) 4 months (as compared to 3 months in the main analysis). All analyses were performed using Stata SE version 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). According to “Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques” drafted by the “European Commission Article 29 Working Party”, analyses involving fewer than three patients were not reported, as they were potentially traceable to single individuals. Therefore, results referred to three or lesser patients were indicated as “not reported” (NR).

**Results**

Table 1 reports the characteristics at baseline of RCC patients treated with cabozantinib. A total of 84 (74.3%) patients were male and 29 (25.7%) females. Almost half of RCC patients were older than 65 (47.8%), with a mean of 62.7 years (SD: 10.8).

**TABLE 1** - Baseline characteristics of 113 renal cell carcinoma patients included in the analysis

	N (%)
<b>Sex</b>	
Females	29 (25.7)
Males	84 (74.3)
<b>Age (mean, SD)</b>	
$\leq 65$ years	59 (52.2)
$> 65$ years	54 (47.8)

SD = standard deviation.

Table 2 gives the results of second or subsequent line cabozantinib adherence, based on the MPR, in RCC patients. In the main analysis (i.e. adherence defined with MPR  $\geq 80\%$ ), 60 out of 113 patients (53.1%) were highly adherent to cabozantinib therapy. Two sensitivity analyses were performed: the first one fixed a cutoff for MPR  $\geq 70\%$ , reporting adherence in 68.1% of patients; the second one had a cutoff  $\geq 90\%$ , and found a 38.1% treatment adherence. In stratified analyses, the proportion of highly adherent patients was similar in the subgroups of second (52.3%) and third or subsequent line (54.2%) of cabozantinib treatment and was slightly higher in patients aged  $\leq 65$  (57.6%) than in those aged  $> 65$  years (48.1%).

**TABLE 2** - Second or subsequent line cabozantinib treatment adherence in RCC patients under three different scenarios and in strata of age and line of cabozantinib treatment

	N (%)	p-Value
Main scenario (MPR $\geq 80\%$ )	60/113 (53.1)	
<b>Sensitivity analyses</b>		
Scenario 2 (MPR $\geq 70\%$ )	77/113 (68.1)	
Scenario 3 (MPR $\geq 90\%$ )	43/113 (38.1)	
<b>Subgroup analyses<sup>†</sup></b>		
<b>According to age</b>		0.31
$\leq 65$ years	34/59 (57.6)	
$> 65$ years	26/54 (48.1)	
<b>According to line of cabozantinib treatment</b>		0.84
2nd line	34/65 (52.3)	
3rd or higher line	26/48 (54.2)	

p-Values for comparison between subgroups were derived using the chi-square test.

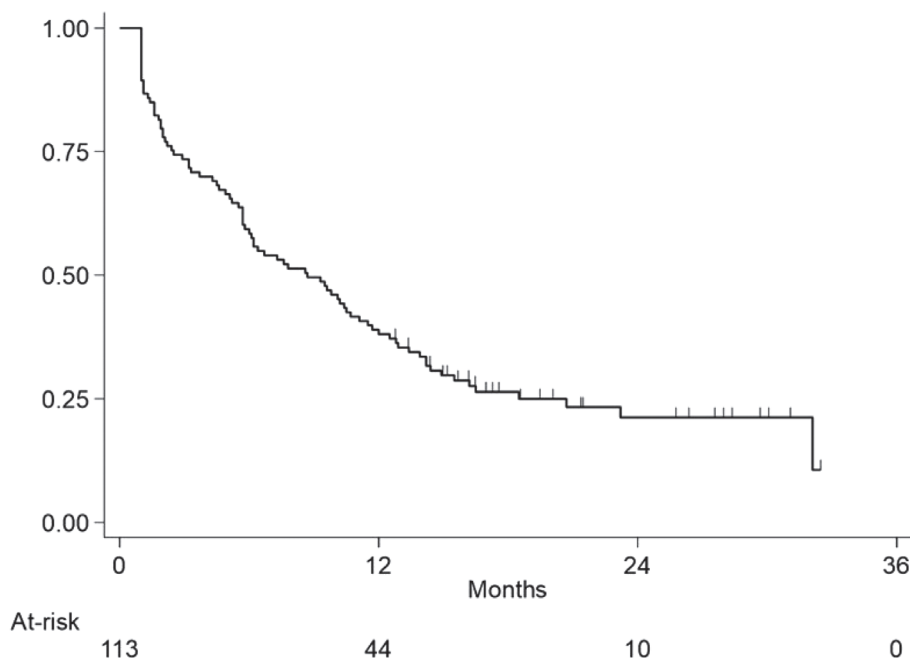
MPR = medical possession ratio; RCC = renal cell carcinoma.

<sup>†</sup>Subgroup analyses were conducted according to the main scenario (i.e. MPR  $\geq 80\%$ ).

Figure 1 shows drug persistence of cabozantinib in RCC patients treated in second or subsequent line of therapy. A total of 86 events (76.1%) were observed, with a median treatment duration of 8.7 months (95% CI: 5.8-11.1). Sensitivity analyses based on different grace periods to define treatment interruption (i.e. absence of dispensations during



**FIGURE 1** - Kaplan-Meier curve of second or subsequent line cabozantinib treatment persistence.



Line of cabozantinib treatment	N. of patients	N. of failures (patients with discontinuation)	Median treatment duration in months (95% CI)
2 <sup>nd</sup> or subsequent	113	86	8.7 (5.8-11.1)

last 2 or 4 months) did not materially change the results, as the median drug persistence remained equal to 8.7 months (data not shown).

Table 3 describes the sequence of RCC treatments in patients with second or subsequent line cabozantinib dispensation. About 57% of patients (n = 65) were dispensed with cabozantinib in the second line: sunitinib was the most frequently used drug before cabozantinib, with 27 out of 65 (41.5%) second-line patients reporting the sunitinib-cabozantinib sequence, 7 patients (10.8%) the sunitinib-cabozantinib-everolimus sequence and 7 patients (10.8%) the sunitinib-cabozantinib-nivolumab sequence. Pazopanib followed by cabozantinib was used in 16 out of 65 patients (24.6%). Forty-eight patients (42.5%) were dispensed with cabozantinib in third or higher lines.

Cost analysis was performed on the 113 RCC patients on second and subsequent line of cabozantinib treatment and with at least 1 year of follow-up, excluding outliers (Fig. 2). During the first year of follow-up, the average total cost per patient was €32,508, largely accounted for by the cost of RCC drugs (€27,495, i.e. 85% of total costs). Other major costs were related to laboratory tests (€1,999 per patient, on average), other drugs (€1,629) and hospitalizations (€563 for RCC-related plus €694 for other hospitalizations).

**Discussion**

This study based on administrative data provided a detailed description of the use of cabozantinib in treatment-experienced subjects with RCC in Italy. In this real-world

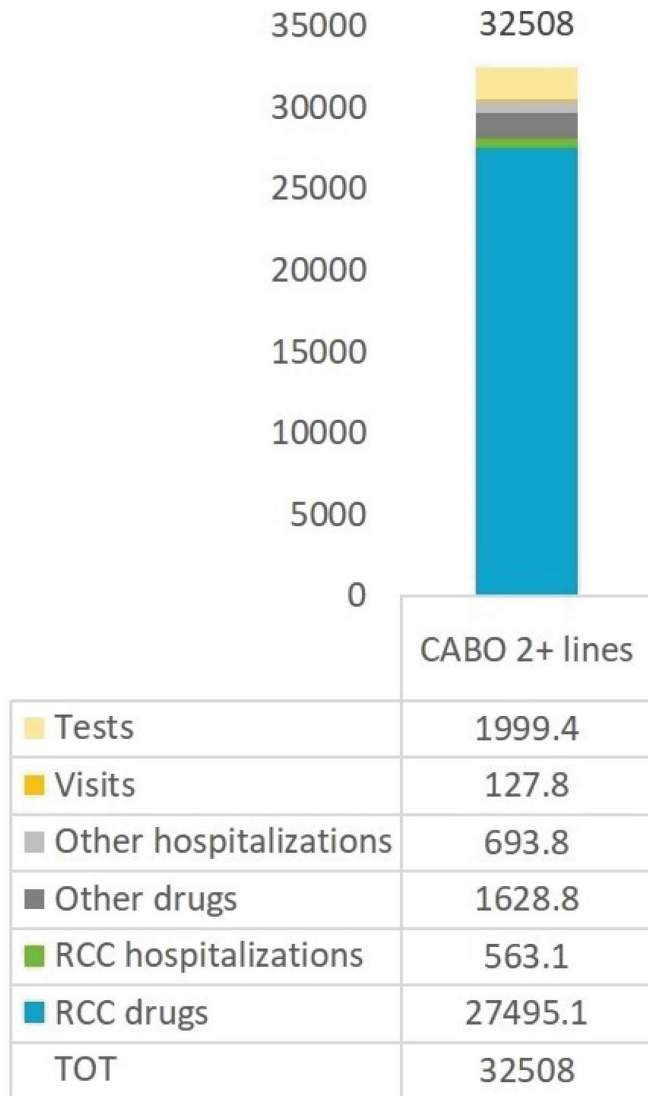
**TABLE 3** - Description of the sequence of treatments in 113 RCC patients receiving second or more advanced line of treatment with cabozantinib

1 <sup>st</sup> line	2 <sup>nd</sup> line	3 <sup>rd</sup> line	N (%)
<b>Cabozantinib total 2nd line</b>			<b>65 (57.5)</b>
Sunitinib	Cabozantinib		27 (23.9)
Pazopanib	Cabozantinib		16 (14.2)
Sunitinib	Cabozantinib	Everolimus	7 (6.2)
Sunitinib	Cabozantinib	Nivolumab	7 (6.2)
Other combinations			8 (7.1)
<b>Cabozantinib total ≥3rd line</b>			<b>48 (42.5)</b>
Sunitinib	Nivolumab	Cabozantinib	11 (9.7)
Sunitinib	Axitinib	Cabozantinib	6 (5.3)
Pazopanib	Nivolumab	Cabozantinib	5 (4.4)
Other combinations			26 (23.0)

Results referred to ≤3 patients were not reported for data privacy. RCC = renal cell carcinoma.

setting, about half of these patients were older than 65 years. Treatment adherence, defined as an MPR ≥80%, was also achieved by about half of patients. The median treatment duration with second or subsequent line cabozantinib was 8.7 months (95% CI: 5.8-11.1), in line with findings from other analyses focused on clinical practice data (15,16).





**FIGURE 2** - Mean costs (€) of renal cell carcinoma patients receiving cabozantinib therapy during the first year of follow-up (alive patients).

During the study period examined, cabozantinib was often used after sunitinib or – less frequently – pazopanib as a second- or third-line treatment for RCC in Italy.

Real-world studies reporting results on cabozantinib treatment persistence in patients with advanced RCC are still limited. In the French CABOREAL Early Access Program, including 410 patients with metastatic RCC starting cabozantinib therapy between 2016 and early 2018, the median duration of treatment was 7.6 months (15). Similar results emerged in the International Metastatic RCC Database Consortium, involving 413 patients from various countries, where the median times to cabozantinib treatment failure were 8.3 months for first-line, 7.3 months for second-line, 7.0 months for third-line and 8.0 months for fourth-line treatment (16). A recent, smaller study conducted in northeastern Italy reported a

median duration of treatment of 6.6 months for second-line and 7.5 months for third-line cabozantinib use, thus confirming the activity of cabozantinib regardless of its line of use (17). Our finding of a median treatment persistence of cabozantinib of 8.7 months is, therefore, consistent with previous results from other unselected European and worldwide RCC patient populations. When we conducted sensitivity analyses by using different treatment interruption criteria in our assessment, results were robust and the estimates were further confirmed. Besides relevant clinical considerations, these findings support a reliable use of healthcare administrative databases in this oncological setting.

This analysis provides new data from Italy about the most frequently used treatment sequences involving cabozantinib in advanced RCC. Given the availability of a number of new therapies in the last decade, information on common clinical practice patterns is increasingly needed. Cabozantinib was frequently used as second-line treatment, mostly after front-line sunitinib or pazopanib therapy, or as a third-line treatment, often after nivolumab. This finding is in line with another Italian analysis (17). When, however, cabozantinib was given as third-line treatment or beyond, a large number of different sequences were reported and no pattern of therapies use could clearly be identified. Numbers were too sparse to examine treatment persistence according to different sequences. Other studies – including an Italian analysis of 84 patients with metastatic RCC – showed however that the effectiveness and time to treatment failure of second-line cabozantinib were generally independent of type of first-line treatment (18-20).

Earlier studies evaluated the role of compliance to other treatments for RCC (12,21), but data on cabozantinib adherence are still scanty. In agreement with previous analyses, we considered highly compliant those patients with an MPR  $\geq 80\%$ , and we conducted both sensitivity and stratified analyses to evaluate the variation in treatment adherence according to the MPR cutoff as well as in specific subgroups of patients. Compliance was relatively low in this population, being achieved by just about half of patients. When, however, a lower threshold was used for MPR (i.e.  $\geq 70\%$ ), more than two-thirds of RCC patients resulted adherent to cabozantinib treatment. No relevant differences emerged in cabozantinib adherence across different age groups nor according to the line of treatment. Non-adherence to second-line therapies for RCC is particularly relevant, as it was shown to affect progression-free survival (PFS) significantly in a previous study (21). Aside from the limitations of our analyses based on administrative data, which are discussed below, efforts to increase treatment adherence in this patient setting are therefore warranted.

A comprehensive analysis of administrative Italian data for year 2015, that is, a year before the approval of cabozantinib, reported an average expenditure of €22,067 for the NHS, for each patient with metastatic RCC (13). In our study, the mean cost of RCC patients during the first year of follow-up after cabozantinib treatment was about 50% higher, that is, about €32,500, largely accounted for by the high costs of innovative RCC drugs associated with increased patient survival. This confirms and further quantifies the elevated



economic burden of RCC in Italy. According to the National Report “The Use of Medicines in Italy (Year 2022)”, per capita costs of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-targeted TKI (i.e. the therapeutic class of cabozantinib) more than doubled in Italy between 2014 and 2022 (22). A number of studies have examined the cost-effectiveness of RCC drugs, including cabozantinib, both at an international level and in the Italian context (17,23,24). These studies are useful instruments to evaluate the impact of new treatments, in consideration of the rapidly evolving scenario and of the increasing number of therapeutic options for advanced RCC. Further studies on this topic are therefore needed.

Limitations of this study are those typical to real-world observational analyses and to administrative data use applied to the clinical research setting (25-27), including potential information and selection bias, and lack of relevant individual patient information that cannot be retrieved in administrative databases. For example, information bias may derive from the availability of databases restricted to a specific time period only. In fact, one or more earlier lines of treatment may have been missed for some patients. Furthermore, treatment adherence calculation may suffer from information bias, as it was based on tablet dispensations rather than on a direct clinical measurement method (28). With reference to the lack of clinical and other covariates, reasons for treatment discontinuation and known lifestyle risk factors for RCC (e.g. smoking habits, body mass index, etc.) were not available. Also, data on patient comorbidities were not derived from the administrative databases. Cabozantinib was approved to treat advanced/metastatic medullary thyroid cancer in Italy in June 2019, but a hospitalization discharge diagnosis for medullary thyroid cancer was not among our patient exclusion criteria. This notwithstanding, in an *a posteriori* data check, no prescriptions specific to thyroid cancer were detected and the RCC patient population was thus confirmed. Despite these limits, real-world investigations are important to integrate data from clinical studies, by providing information from everyday clinical practice. Drug persistence is a useful measure, which can be computed in the absence of specific clinical information, and that integrates other clinical measures. Among the strengths of this study, the analyses were based on large data coverage from several regions throughout Italy. The use of healthcare administrative data can contribute to better understand the real-world utilization of drugs in the oncological setting, and their results have potentially relevant clinical and regulatory implications. Previous studies of RCC based on healthcare administrative databases, considering both clinical and economic aspects, are however lacking in Italy (13).

## Conclusions

This study provided relevant information to improve the knowledge of RCC treatment in the real-world setting, by describing the use of second or higher line cabozantinib in the clinical practice in Italy, as well as the economic burden of disease, taking advantage of large, integrated administrative databases.

## Acknowledgements

The authors thank Statinfo (Italy) for providing medical writing and editorial support, which was industry sponsored in accordance with Good Publication Practice guidelines (GPP 2022).

## Disclosures

**Conflict of interest:** CL: received honoraria for consulting (advisory board) or as a speaker, from IPSEN, Bristol Myers Squibb and MSD. VA, AB, EP: employees of IPSEN. SS: received honoraria from IPSEN, MSD, Bristol Myers Squibb and Janssen. The other authors reported no conflict of interests.

**Financial support:** The study report was developed by CliCon S.r.l. Società Benefit and supported by IPSEN. The agreement signed by CliCon S.r.l. and IPSEN does not create any joint venture or any similar relationship between parties. CliCon S.r.l. is an independent company. Neither CliCon S.r.l. nor any of their representatives are employees of IPSEN for any purpose.

**Author contributions:** Conceptualization, Data curation and Formal Analysis: LDE; Funding acquisition, Project administration: VA, AB and EP; Supervision: SS; Validation: CL, AV, SS; Writing – review & editing: CL, AV, LDE, VA, AB, EP, SS.

**Data availability statement:** All data used for the current study are available upon reasonable request next to CliCon s.r.l. which is the body entitled of data treatment and analysis by local health units.

## References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France 2020: [Online](#) Accessed December 2023.
2. AIOM-AIRTUM. *I numeri del cancro in Italia*. Il Pensiero Scientifico Editore; 2021.
3. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015;67(3):519-530. [CrossRef PubMed](#)
4. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79-87. [CrossRef PubMed](#)
5. Powles T, Albiges L, Bex A, et al; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1511-1519. [CrossRef PubMed](#)
6. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR Investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-1823. [CrossRef PubMed](#)
7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-927. [CrossRef PubMed](#)
8. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591-597. [CrossRef PubMed](#)
9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib



- for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829-841. [CrossRef PubMed](#)
10. Corrao G, Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: needs, methods, cautiousness and recommendations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:61-67. [CrossRef PubMed](#)
  11. Escudier B, de Zélicourt M, Bourouina R, Nevoret C, Thiery-Vuillemin A. Management and health resource use of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with systemic therapy over 2014-2017 in France: a national real-world study. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(6):533-542. [CrossRef PubMed](#)
  12. Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, Miller LA. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(6):603-610. [PubMed](#)
  13. Ronconi G, Dondi L, Piccinni C, et al. Metastatic renal cancer: real-world evidence from a large Italian claims database. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2021;8(1):1-7. [CrossRef PubMed](#)
  14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-481. [CrossRef](#)
  15. Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer.* 2021;142:102-111. [CrossRef PubMed](#)
  16. Gan CL, Dudani S, Wells JC, et al. Cabozantinib real-world effectiveness in the first-through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Cancer Med.* 2021;10(4):1212-1221. [CrossRef PubMed](#)
  17. Maruzzo M, Pierantoni F, Bortolami A, et al. Real-world treatment with nivolumab or cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the Veneto region of Italy: results of AMOUR study. *Target Oncol.* 2022;17(4):467-474. [CrossRef PubMed](#)
  18. Iacovelli R, Ciccarese C, Facchini G, et al. Cabozantinib after a previous immune checkpoint inhibitor in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective multi-institutional analysis. *Target Oncol.* 2020;15(4):495-501. [CrossRef PubMed](#)
  19. Navani V, Wells JC, Boyne DJ, et al. CABOSEQ: the effectiveness of cabozantinib in patients with treatment refractory advanced renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). *Clin Genitourin Cancer.* 2023 Feb;21(1):106.e1-106.e8. [CrossRef PubMed](#)
  20. Santoni M, Heng DY, Bracarda S, et al. Real-world data on cabozantinib in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma: focus on sequences and prognostic factors. *Cancers (Basel).* 2019;12(1):84. [CrossRef PubMed](#)
  21. Shafrin J, Sullivan J, Chou JW, Neely MN, Doan JF, Maclean JR. The effect of medication nonadherence on progression-free survival among patients with renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2017;9:731-739. [CrossRef PubMed](#)
  22. Italian Medicine Agency (AIFA). National report on medicines use in Italy – Year 2022 Rome, Italy. 2023. [Online](#) Accessed June 2024.
  23. Edwards SJ, Wakefield V, Cain P, et al. Axitinib, cabozantinib, everolimus, nivolumab, sunitinib and best supportive care in previously treated renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;22(6):1-278. [CrossRef PubMed](#)
  24. Stanisic S, Cicchetti A, Porta C, Procopio G, Berto P. Costo-Efficacia di cabozantinib nel trattamento di seconda linea del tumore a cellule renali metastatico (mRCC) in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2018;5:1-9. [CrossRef](#)
  25. Sarrazin MS, Rosenthal GE. Finding pure and simple truths with administrative data. *JAMA.* 2012;307(13):1433-1435. [CrossRef PubMed](#)
  26. Gini R, Schuemie MJ, Pasqua A, et al. Monitoring compliance with standards of care for chronic diseases using healthcare administrative databases in Italy: strengths and limitations. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188377. [CrossRef PubMed](#)
  27. Trifirò G, Gini R, Barone-Adesi F, et al. The role of European healthcare databases for post-marketing drug effectiveness, safety and value evaluation: where does Italy stand? *Drug Saf.* 2019;42(3):347-363. [CrossRef PubMed](#)
  28. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J.* 2011;26(3):155-159. [CrossRef PubMed](#)

# Exploring the administrative burden faced by hematologists: a comprehensive study in Italy

Daive Petruzzelli<sup>1</sup>, Marco Vignetti<sup>2</sup>, Stefania Trasarti<sup>3</sup>, Paolo Sportoletti<sup>4</sup>, Silvia Della Torre<sup>4,5</sup>, Roberto Cairoli<sup>6</sup>, Francesca Pia Chiara Leone<sup>7</sup>, Giuseppe Pompilio<sup>8</sup>, Marco Gulli<sup>9</sup>, Eva Brown Hajdukova<sup>10</sup>, Davide Integlia<sup>11</sup>

<sup>1</sup>“La Lampada di Aladino ETS”, Bari - Italy

<sup>2</sup>Italian Group for Adult Hematologic Diseases (GIMEMA) – Franco Mandelli ONLUS, Rome - Italy

<sup>3</sup>Hematology, Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University, Rome - Italy

<sup>4</sup>Department of Medicine and Surgery, Institute of Hematology, Centro di Ricerca Emato-Oncologica (CREO), University of Perugia, Perugia - Italy

<sup>5</sup>Oncology Unit, ASST Rhodense, Rho - Italy

<sup>6</sup>Department of Hematology and Oncology, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan - Italy

<sup>7</sup>Stakeholder Engagement, ISHEO – Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

<sup>8</sup>Health Economics, Outcome Research and Market Access, ISHEO – Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

<sup>9</sup>ISHEO – Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

<sup>10</sup>Patient-Reported Outcomes Research (PROQOL), Unité de Recherche Clinique en Economie de la Santé (URC-ECO), Hôpital Hôtel-Dieu, Paris - France

<sup>11</sup>ISHEO – Integrated Strategies for Health Enhancing Outcomes, Rome - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Administrative burdens have been identified as a major issue impacting patient care, professional practice, and the overall efficiency of healthcare systems. The aim of this study is to assess the administrative burden faced by Italian hematologists.

**Methods:** A cross-sectional survey that included both closed-ended quantitative questions and open-ended free text answer options was administered to 1,570 hematologists working with malignancies and members of Italian GIMEMA Foundation – Franco Mandelli ONLUS and the Italian Linfomi Foundation (FIL). The survey was conducted online from May 24 to June 30, 2023. Descriptive statistics were computed for the quantitative data to clearly summarize the responses and descriptive analysis of free text responses was carried out.

**Results:** Surveyed hematologists spend an average of 47.07% of their time on administrative tasks, with 63.22% (n = 110) of respondents reporting spending at least half of their time on these activities. More than half (57.47%, n = 100) reported that “Patient care” is the medical task most affected by a lack of time. Additionally, 55.17% (n = 96) reported experiencing burnout in the past 6 months, with filling out “Forms” being identified as the top contributing administrative task by 27.59% (n = 48) of respondents, followed by “Scheduling” (24.71%, n = 43) and “Managing IT system failures” (21.84%, n = 38). Nearly half of the surveyed hematologists (45.40%, n = 79) identified patient care as the top priority requiring more time.

**Conclusions:** The study confirms that the administrative workload of hematologists has a significant impact on patient care, communication, and burnout risk, reducing the time available for patient care, leading to exhaustion and concern about clinical errors.

**Keywords:** Administrative burden, Blood cancer, Burnout, Hematology, Oncology, Survey

## Introduction

For years, physicians around the world have raised unnecessary administrative burden as an issue impacting patient care, professional practice, and the effectiveness of

the overall healthcare system (1). Hematologists in Italy are no exception. Yet, despite raising the issue, seemingly larger and more critical issues have continually overshadowed concerns with increasing administrative burden. Hematologists face unique challenges and stressors due to the emotional toll of working with cancer patients and the complexity of cancer treatment (2). Evidence suggests that burnout occurs frequently in the oncology workforce (3) and commonly stems from cognitive, emotional, and administrative demands related to delivering highly complex cancer care (4). Electronic health records (EHRs) have been also shown to be a major stressor contributing to burnout and job dissatisfaction (5). Other factors associated with burnout include increased work hours, young age, poor work/life balance,

**Received:** February 8, 2024

**Accepted:** June 12, 2024

**Published online:** July 3, 2024

**This article includes supplementary material**

**Corresponding author:**

Giuseppe Pompilio

[g.pompilio@isheo.com](mailto:g.pompilio@isheo.com)



mobbing (6), and increased administrative burdens (7). More importantly, unaddressed burnout is associated with adverse effects on patient care, healthcare quality and productivity, and physician health (8). Physicians who experience burnout are more likely to report medical errors (9), which can compromise the quality of care and contribute to increased healthcare costs (10). The World Health Organization (WHO) defines burnout as a clinical syndrome related to occupation, resulting from prolonged, unaddressed occupational stress. This syndrome is characterized by physical and/or emotional exhaustion, cynicism and/or depersonalization, and feelings of inefficacy or a diminished sense of professional accomplishment (11). Symptoms typically emerge when there is an imbalance between job demands and available resources, leading to physical, psychological, and emotional strain. Risk factors include occupational factors such as high patient loads, increased administrative duties, reliance on electronic medical records (EMRs), and limited social support, as well as individual factors like being female, younger in age, or not in a committed partnership (12). Burnout can also lead to physicians seeking alternative employment, quitting their medical practice, considering early retirement, and reducing their work hours, which has the potential to destabilize a practice, hospital, and healthcare system overall (13). Since the time spent on administrative work limits the hematologist’s time with patients, leading to concerns about the risk of clinical errors as highlighted by literature (8), the aim of this cross-sectional survey study was to assess the administrative burden faced by Italian hematologists and to identify if Italian hematologists are experiencing burnout and tasks contributing to burnout. The authors were unable to identify any studies to date that have been conducted in Italy quantifying the amount of time hematologists working with malignancies spend on administrative tasks or to determine whether administrative burden contributes to burnout.

**Methods**

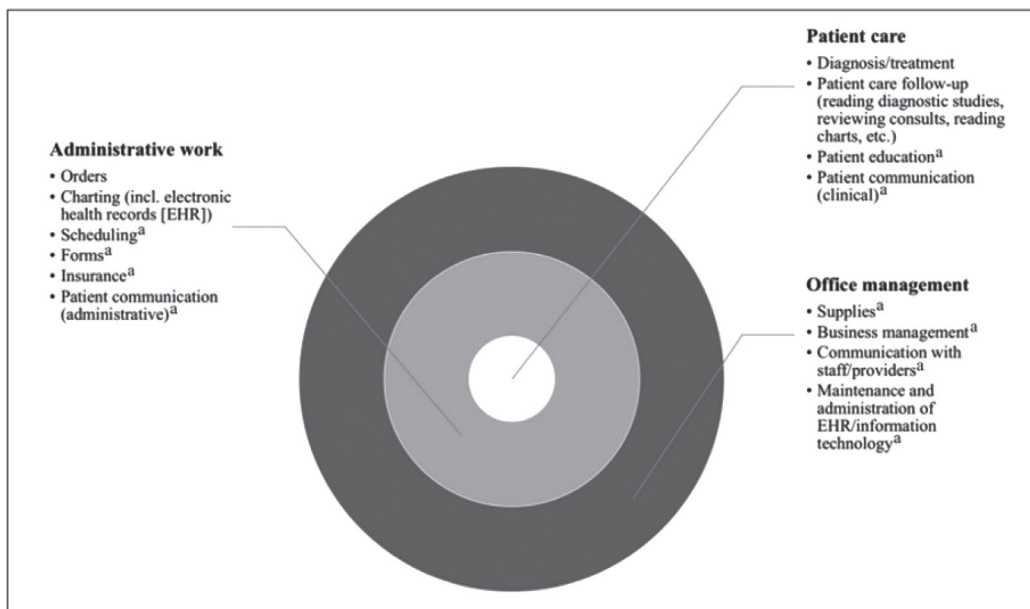
**Defining administrative tasks in healthcare**

Administrative work is defined by task (14), task group (15), or relative value to patient care in the literature (1). However, no cohesive model of administrative work in healthcare exists to date (16). Defining administrative tasks in healthcare is challenging due to healthcare’s complex and evolving nature, varying legal and regulatory requirements, and technological advances. The perception of administrative tasks may also vary among individuals and healthcare organizations. What one facility considers an administrative task may be considered a clinical task in another. This subjectivity creates challenges when trying to standardize definitions (1).

**Survey development**

During the development of the survey, a conceptual model of administrative work (16) (Fig. 1) was used to clarify the concept of administrative work within the healthcare context based on prior conceptualizations of administrative work (14,15). This model divides work into three categories: patient care, patient administration, and office work. Patient care includes activities directly related to medical practice, such as diagnosis and treatment. Patient administration involves tasks with both clinical and administrative aspects, such as scheduling appointments and handling insurance issues. Office work encompasses purely administrative tasks, such as reordering supplies and troubleshooting EHR issues. This model helps to distinguish between administrative work and other types of work and highlights tasks that can be performed by nonphysician providers and staff.

An Italian scientific committee refined the task group categories included in the conceptual model and identified missing elements, resulting in the development of two main task



**FIGURE 1** - Conceptual model of work content within healthcare.

Source: Adapted by Apaydin (16) from Chen et al (14) and Sinsky et al (15) (13).

<sup>a</sup>Can be performed by non-physician providers or staff.



categories: medical tasks and administrative tasks. Expert discussions and a review of published literature indicated a strong link between high administrative burden and burnout, leading to the decision to explore this phenomenon as part of the survey. The involvement of the scientific committee from the beginning of survey development ensured a deep understanding of Italian health culture, expectations, and practices. This helped to create culturally sensitive and appropriate survey questions for the target population, increasing the likelihood of obtaining accurate and relevant responses. The research was conducted ethically with an emphasis on community engagement and participation. Involving health experts from the country of origin also helped to identify potential biases or limitations and provided valuable insights to improve the overall quality of the survey.

### **Study design and population**

This cross-sectional survey was conducted online from May 24 to June 30, 2023. It consisted of 27 questions and was divided into five sections: About the Survey, Eligibility Screening and Informed Consent, Basic Demographic and Professional Characteristics, Administrative Tasks, and Medical Tasks. No participant identifiers were linked to the survey. Leading scientific societies and foundations in the field of hematology were invited to participate in the survey. However, participants were recruited from the Italian GIMEMA Foundation – Franco Mandelli ONLUS and the Italian Linfomi Foundation (FIL) who agreed to participate. Representatives from these foundations distributed the survey link via email to their members (1,570) who met the eligibility criteria of being hematologists working with malignancies. Reminder emails were sent by each foundation two times.

### **Data collection**

The data collected on demographic and professional characteristics provided insight into the diversity of the hemato-oncology field and various aspects of clinical practice. The survey explored characteristics such as gender, age distribution, geographical distribution by province, years of experience in hemato-oncology, patient caseload, and the most common hematological malignancies being treated. The survey also investigated employment patterns and the use of electronic record-keeping practices within this specialized field.

### **Data and analysis**

The survey included both closed-ended quantitative questions and open-ended free text answer options. Descriptive statistics were computed for the quantitative data to clearly summarize the responses using Microsoft Excel. Central tendency indicators, including the mean and median, were determined to identify the typical participant's response. For the survey questions that allowed for free text responses, a descriptive analysis of the textual content was carried out. This qualitative examination involved identifying

recurring themes, patterns, and sentiments expressed by the participants in their open-ended answers, following the principles of thematic analysis (17). Two authors performed the analyses independently and any disagreements were solved by discussion.

## **Results**

A total of 182 respondents from diverse regions and healthcare settings were included in the analysis, but 8 of 182 were deleted due to exclusion criteria set out. The valid questionnaires were 174.

### **Demographic and professional characteristics**

The respondents were predominantly female, constituting a majority of 62.07% (n = 108). Male respondents accounted for 37.93% (n = 66) of the total sample. The participants exhibited a diverse age distribution, with the largest proportion falling within the age group of 36 to 45, constituting 29.31% (n = 51) of the sample. The survey captured healthcare professionals from various provinces, with Lombardia representing the highest percentage at 21.84% (n = 38), followed by Lazio (14.94%, n = 26), Toscana (12.65%, n = 22), Veneto (9.20%, n = 16), and Emilia-Romagna (9.20%, n = 16), among others. Experience in the field varied among respondents, with the majority falling within the 5-14 years range (31.03%, n = 54). The healthcare practitioners reported diverse patient caseloads per week. The largest group treated between 45 and 64 patients (32.76%, n = 57), while other caseload brackets included 25-44 patients (18.96%, n = 33), 65-84 patients (14.37%, n = 25), 85-105 patients (17.82%, n = 31), and >105 patients (5.17%, n = 9). In terms of hematological malignancies treated, the survey respondents were predominantly engaged in treating leukemia, which accounted for 64.94% (n = 113) of cases. Other prevalent malignancies included lymphoma (59.19%, n = 103), myeloma (41.38%, n = 72), and various other hematologic malignancies (25.86%, n = 45). Most of the respondents were employed by the National Healthcare Service (NHS) as civil servants, comprising 81.61% (n = 142) of the sample. The private sector constituted 18.39% (n = 32) of the respondents. The practitioners were affiliated with diverse healthcare facilities, with the highest percentage being associated with public hospitals integrated with the university (42.53%, n = 74). The findings revealed a high adoption rate of electronic record-keeping practices among the respondents. A significant majority, 90.80% (n = 158), reported entering clinical data into registers or electronic records, while a smaller proportion, 9.20% (n = 16), indicated that they did not employ electronic record-keeping methods (Appendix, Tab. I).

### **Administrative burden**

According to the survey results, hematologists spend a significant amount of time on administrative tasks, with an average of 47.07% of their time devoted to these activities and 52.93% to medical tasks. Furthermore, 63.22% (n = 110) of the respondents reported spending at least half of their

time on administrative tasks. When asked to rank the burdensomeness of various administrative tasks (with 1 being the least burdensome and 5 being the most burdensome), filling out “Forms” was ranked as the most burdensome administrative task by 70.11% (n = 122) of respondents. The second most burdensome task was “Managing IT system failures” (60.92%, n = 106), followed by scheduling (58.62%, n = 102). “Logistics” was ranked as the least burdensome task (24.14%, n = 42), with other less burdensome tasks including “Records storage” (48.85%, n = 85) and “Placing orders” (52.87%, n = 92). On the other hand, tasks involving direct interaction with patients, such as walking them to their appointment, appear to be less burdensome (24.14%, n = 42). These results indicate that hematologists find administrative tasks such as filling out forms and managing IT system failures to be particularly burdensome. Tasks involving direct interaction with patients, such as walking them to their appointment, appear to be less burdensome, further suggesting hematologists may prefer to focus on patient care and interaction, rather than administrative tasks (Fig. 2).

When asked to select the three administrative tasks that, if delegated, would alleviate the administrative burden the most (Fig. 3), the vast majority of respondents (64.94%, n = 113) identified “Scheduling” as the top task. This was

followed closely by “Filling out forms” (64.37%, n = 112) and “Managing IT system failures” (54.60%, n = 95). “Logistics” was again selected by the fewest respondents (14.37%, n = 25). These results imply that delegating scheduling tasks could significantly reduce the administrative burden on hematologists working with malignancies. Streamlining scheduling processes and making them more efficient could potentially reduce burden and improve overall efficiency. On the other hand, tasks such as logistics appear to be less of a priority for reducing the administrative burden.

More than half of the survey respondents (57.47%, n = 100) reported that “Patient care” is the medical task most affected by a lack of time (Fig. 4). The second most affected task was “Patient communication (clinical)” (48.85%, n = 85), followed by “Recording/charting medical or clinical data during or after patient visits” (42.53%, n = 74). The least affected task was “Filling out paperwork related to patient discharge from the hospital”, with 23.56% (n = 41) of respondents reporting this as an issue. These results suggest that measures should be taken to reduce the administrative burden on hematologists, as it may have a significant impact on the quality of patient care and communication, as well as on the accuracy and completeness of medical records.

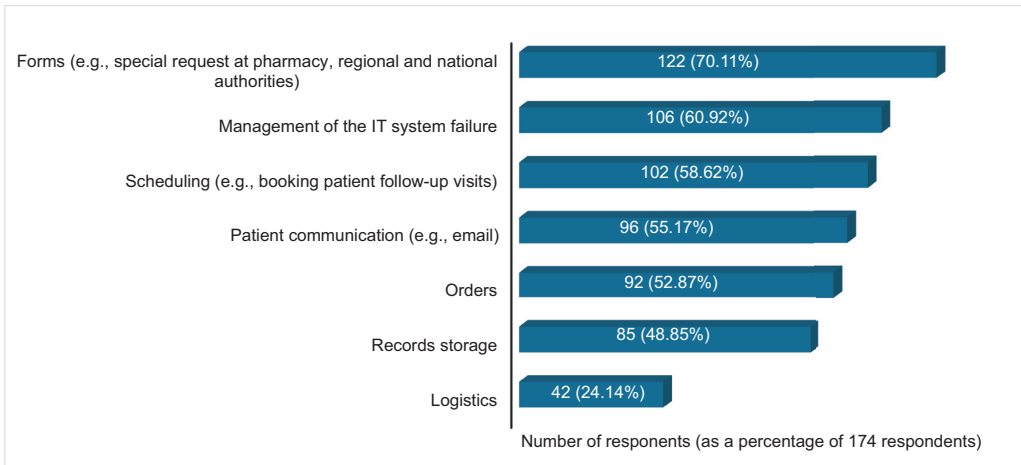


FIGURE 2 - Burdensome task ranking for administrative tasks.

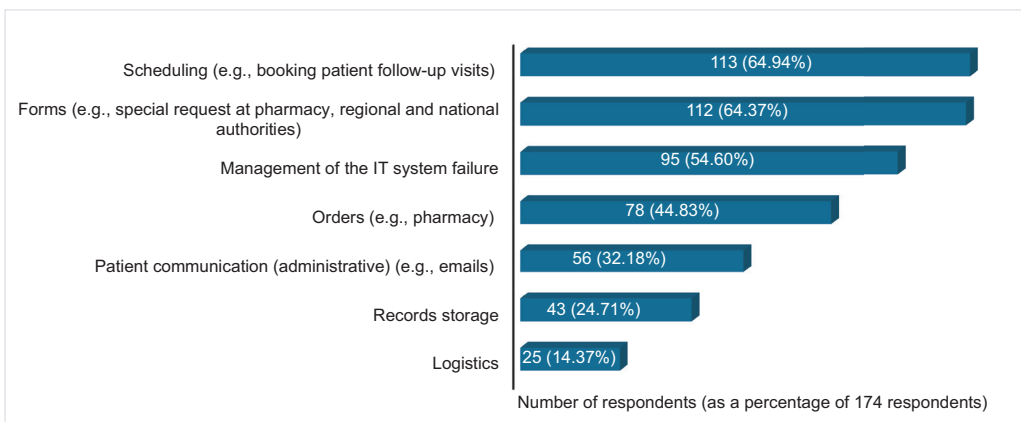
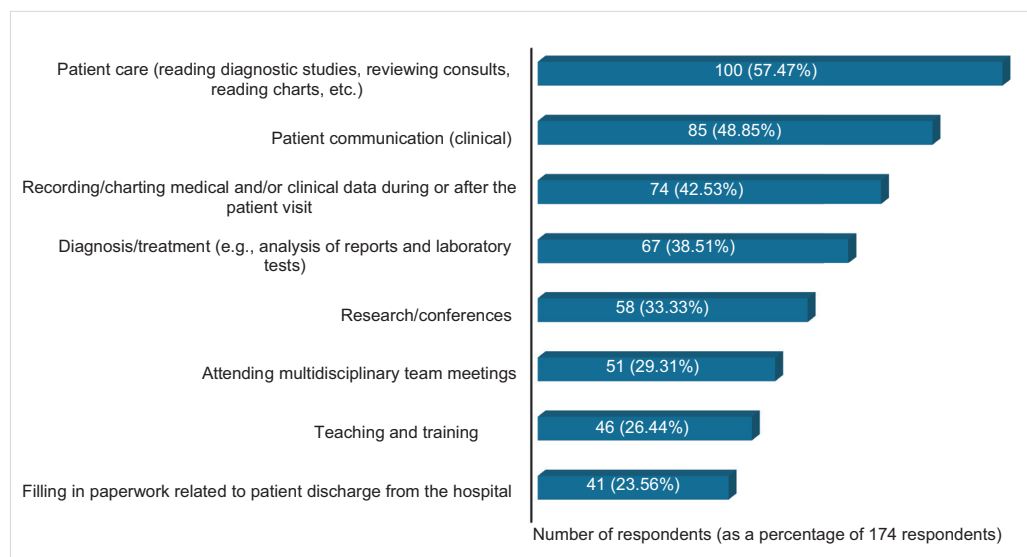


FIGURE 3 - Tasks alleviating the administrative burden the most if delegated.

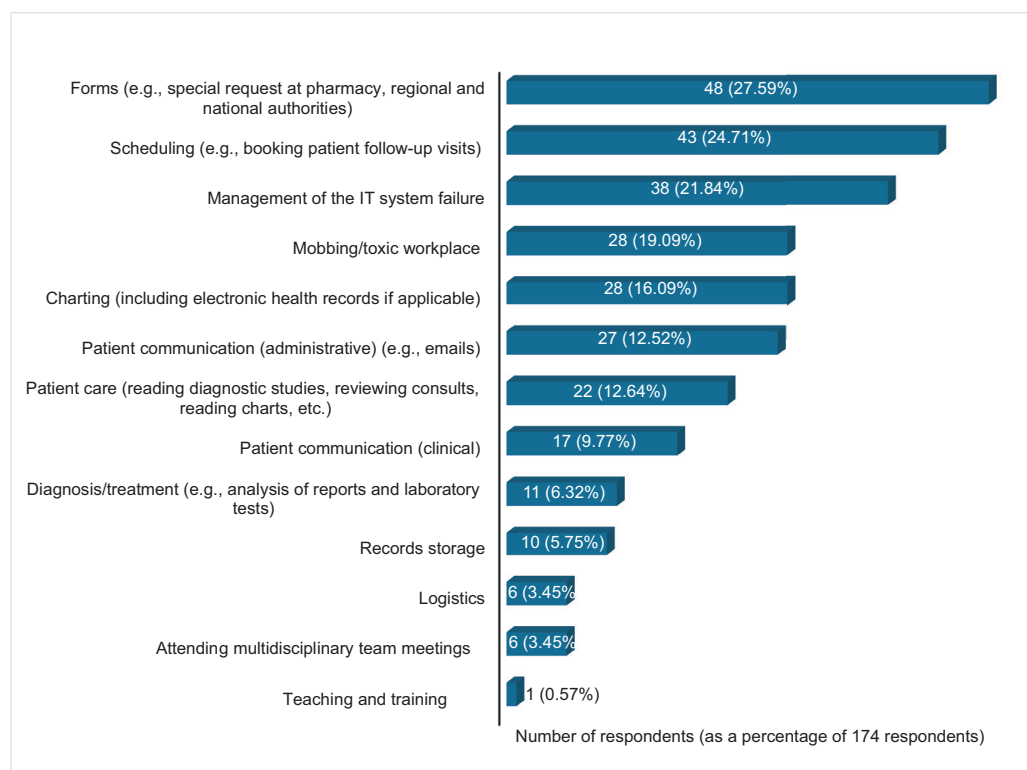


**FIGURE 4** - Medical tasks most affected by lack of time (used instead for administrative activities).

### Presence of burnout in the last 6 months

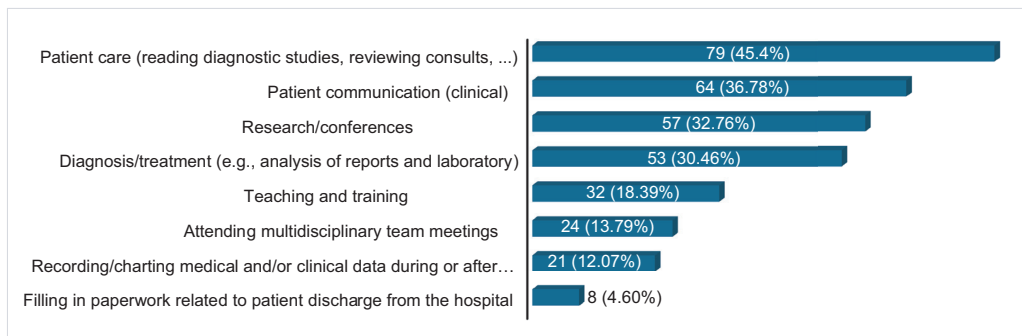
More than half of the survey respondents (55.17%, n = 96) reported experiencing burnout in the past 6 months. To further investigate this issue, respondents were asked to select the three tasks or activities from a list of administrative and medical tasks that had contributed the most to their sense of burnout in a multiple-choice question (Fig. 5). According to the survey results, “Filling out forms” was identified by 27.59% (n = 48) of respondents as the administrative task that contributed the most. This was followed by

“Scheduling” (24.71%, n = 43) and “Managing IT system failures” (21.84%, n = 38). “Mobbing/toxic workplace” was also reported as a factor contributing toward burnout by 16.09% (n = 28) of respondents. On the other hand, “Teaching and training” was reported as contributing the least to burnout, with only 0.57% (n = 1) of respondents indicating that this task contributed to their burnout. These results indicate that healthcare organizations should consider ways to reduce the burden of paperwork and documentation on their employees in order to reduce burnout, further highlighting the need for the implementation of more efficient systems for managing



**FIGURE 5** - Tasks contributing to burnout the most.





**FIGURE 6** - Medical tasks that would benefit from more time.

paperwork, provision of additional administrative support, training for employees in completing forms, and/or reducing the amount of paperwork required. Mobbing issues also need to be addressed by implementing prevention strategies and workplace policies to improve organizational culture.

When asked to select a medical task that would benefit from more time (Fig. 6), almost half of the survey respondents (45.40%, n = 79) identified “Patient care” as the top priority. “Patient communication” was identified by 36.78% (n = 64) of respondents, followed by “Research and conferences” (32.76%, n = 57) and “Diagnosis/treatment” (30.46%, n = 53). On the other hand, only a small percentage of respondents (4.60%, n = 8) believed that “Filling out paperwork related to patient discharge from the hospital” would benefit from more time. These results suggest that due to the high administrative burden, there is not enough time available for tasks that are essential for providing high-quality healthcare, which can lead to decreased efficiency and increased costs, as well as a potential decline in patient outcomes.

The final, “free responses” question provided respondents with an opportunity to elaborate on the impact of administrative tasks on their daily medical practice and the quality of patient care. A thematic analysis of the 36 responses revealed four key themes: professional frustration caused by performing tasks more suited to an administrative employee, balancing time for diagnosing and treating patients with avoiding clinical errors, the need for functional and efficient EHR systems, and limited time for training. These themes highlight the challenges faced by hematologists in balancing administrative tasks with their medical responsibilities and professional development and the resulting potential impact on patient care.

**Discussion**

The broad demographic range of the respondents provides support for the homogeneity of the responses found in the survey. The findings confirm that the significant amount of time hematologists spend on administrative tasks has a serious effect on patient care and patient communication and may be contributing to high rates of hematologists’ burnout (3). This shift in focus away from clinical tasks may have significant implications for the practice of hematology and the delivery of patient care. Mobbing is a complex type of

unprofessional conduct that is also reported as a contributing factor to burnout, highlighting the need for implementing antibullying and mobbing workplace policies and guidelines as well as improving organizational culture by educating the entire staff about unprofessional and toxic behavior and its consequences (6). The complex management of time allocated for diagnosis refers to the challenges that hematologists face in balancing the time they have available for diagnosing patients with the need to avoid making clinical errors (18). This unfavorable situation often leads to increased stress and pressure, as hematologists need to carefully balance their workload to ensure that they are providing the best possible care to their patients (9). It is important for healthcare organizations to provide hematologists with the support and resources they need to effectively manage their time and avoid clinical errors.

The concept of EHRs has been consistently linked to lower job satisfaction (5,19) and physician burnout (20,21), particularly when the EHR system is complex and difficult to use (22). Management of IT system failures was reported in this study as one of the most burdensome administrative tasks contributing to burnout. This highlights the need for efficient implementation and postimplementation strategies (22) such as training, technical/educational support for users, and improving literacy and skills in technology (23). Given the direct impact of physician burnout on the delivery of high-quality healthcare, it is vital that health information technology tools are designed to minimize practice inefficiencies (20). Thematic analysis of the free text indicates hematologists’ dissatisfaction with the impact of administrative workload on their job roles, further suggesting that delegating some administrative tasks may provide a potential solution for overburdened hematologists. Arguably, the addition of staff increases costs to the healthcare system for completing the same amount of work (16). However, the cost of physician burnout due to administrative work should also be considered. Physicians experiencing burnout over time are more likely to reduce their working hours or leave the workforce (13), which can have significant societal costs (10,24). The survey findings are consistent with those reported in the National Physician Health Survey conducted by the Canadian Medical Association (CMA), which identified a significant prevalence of burnout, anxiety, depressive symptoms, and feelings of moral distress among physicians. Data from the Canadian survey underscore the association



between administrative burdens and burnout. Specifically, 79% of physicians reported low levels of professional fulfillment, indicating dissatisfaction and a lack of meaning in their work. Additionally, slightly more than half of the respondents reported experiencing moral distress in their professional roles (25). Preventing burnout before it occurs, by redistributing administrative work to specialized administrative staff, may be more cost-effective than addressing its negative effects after it has already occurred. (16).

Moreover, to address and alleviate administrative burnout, it would be beneficial to implement recommendations from the American College of Physicians (ACP). These recommendations include allocating adequate financial resources to the healthcare system, critically reviewing administrative tasks that are essential for healthcare operations, and engaging scientific societies, primary care physicians, patients, and EHR providers. This collaborative effort aims to identify and implement measures that reduce unnecessary administrative burdens, ultimately enhancing the quality and efficiency of healthcare delivery (1).

Further research should be conducted to better understand potential costs such as increased healthcare costs from reduced quality of care and the cost of training new physicians to replace those leaving the workforce early. Hematologists need continuing training to keep up with the latest developments in their field. However, too much time spent on administrative tasks can crowd out other aspects of hematologists' mission such as research and teaching as the study results indicate. A reduction in time available for professional training and teaching may impact the ability to conduct research and contribute to the advancement of the hematology field. It can also hinder preparedness for practice in increasingly complex cancer care and delivery, which can negatively influence the provision of high-quality cancer care (26).

The limitations of our study, including its potential lack of generalizability and reliance on self-reported data, are important considerations that may influence the interpretation of our results. Firstly, our survey was conducted exclusively among Italian hematologists affiliated with GIMEMA and FIL, which limits the generalizability of our findings to broader populations of hematologists or other medical specialties. The specific characteristics and experiences of hematologists associated with these organizations may not fully represent the broader hematologist community in Italy or internationally. Future research should aim to conduct more extensive and diverse sampling across various healthcare settings and regions to enhance the generalizability of findings. Secondly, the reliance on self-reported data in our survey introduces the potential for recall bias or social desirability bias. Hematologists' perceptions of their administrative burden and its impact on burnout may be influenced by individual subjectivity or motivations. Future studies could incorporate objective measures or multiple data sources (e.g., time spent compiling administrative records) to provide a more comprehensive and nuanced understanding of the relationship between administrative burden and burnout. To tackle these challenges, future research could employ longitudinal study

designs to establish temporal relationships and causal inferences between burnout onset and various outcomes, including clinical performance, medical errors, workplace mobbing, EHR usage, career decisions, job turnover, and patient satisfaction among hematologists. This approach would involve assessing changes in burnout over time, particularly following the implementation of interventions aimed at reducing administrative burden. Longitudinal studies would enable researchers to track longitudinal changes and more effectively evaluate the impact of variations in administrative workload on burnout outcomes. Additionally, employing mixed-method approaches that combine quantitative surveys with qualitative interviews or focus groups could offer richer insights into the complex interplay of administrative demands, professional satisfaction, and overall well-being among hematologists.

A more comprehensive understanding of hematologists' burnout could be achieved through rigorous research methods, such as large-scale prospective studies that account for the complex and varied work characteristics of hematologists across different specialties. Moreover, health services research could explore the costs associated with these outcomes and the potential cost-effectiveness of interventions, or other policy reforms.

## Conclusion

The findings of this study underscore the significant impact of administrative workload on hematologists' ability to deliver optimal patient care, facilitate effective communication, and mitigate the risk of burnout. The allocation of time to administrative duties reduces the time available for patient care, precipitating fatigue and heightening concerns regarding potential clinical oversights. Moreover, the EHR has been associated with diminished job satisfaction and increased burnout rates, particularly in instances where system complexity impedes usability. Delegating administrative tasks to specialized staff emerges as a viable strategy to reduce the burden on hematologists and may be more cost-effective than addressing the negative effects of burnout after it has occurred. Although several empirical evidence on the nature and consequences of burnout among oncology professionals can be found in the literature, further research is needed to investigate the relationship between administrative burden and burnout among hematologists and the potential impact on patient care and safety.

## Acknowledgments

The authors thank all clinicians for review and comments on an early version of this manuscript.

## Disclosures

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

**Financial support:** This study was conducted with ISHEO's own resources and the patient association "La Lampada di Aladino ETS".



## References

1. Erickson SM, Rockwern B, Koltov M, McLean RM; Medical Practice and Quality Committee of the American College of Physicians. Putting patients first by reducing administrative tasks in health care: a position paper of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):659-661. [CrossRef PubMed](#)
2. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med.* 2018;283(6):516-529. [CrossRef PubMed](#)
3. Lee AI, Masselink LE, De Castro LM, et al. Burnout in US hematologists and oncologists: impact of compensation models and advanced practice provider support. *Blood Adv.* 2023;7(13):3058-3068. [CrossRef PubMed](#)
4. Weintraub AS, Sarosi A, Goldberg E, Waldman ED. A cross-sectional analysis of compassion fatigue, burnout, and compassion satisfaction in pediatric hematology-oncology physicians in the United States. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42(1):e50-e55. [CrossRef PubMed](#)
5. Bajwa NK, Singh H, De KK. Impact of EHR technology implementation on physicians' job satisfaction. *Int J Appl Manag Technol.* 2019;18(1):11. [CrossRef](#)
6. Karsavuran S, Kaya S. The relationship between burnout and mobbing among hospital managers. *Nurs Ethics.* 2017;24(3):337-348. [CrossRef PubMed](#)
7. Murali K, Makker V, Lynch J, Banerjee S. From burnout to resilience: an update for oncologists. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38(38):862-872. [CrossRef PubMed](#)
8. Hlubocky FJ, Taylor LP, Marron JM, et al. A call to action: ethics committee roundtable recommendations for addressing burnout and moral distress in oncology. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(4):191-199. [CrossRef PubMed](#)
9. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA, et al. Prevalence of burnout among physicians: a systematic review. *JAMA.* 2018;320(11):1131-1150. [CrossRef PubMed](#)
10. Han S, Shanafelt TD, Sinsky CA, et al. Estimating the attributable cost of physician burnout in the United States. *Ann Intern Med.* 2019;170(11):784-790. [CrossRef PubMed](#)
11. World Health Organization (WHO). Burn-out an "occupational phenomenon": International Classification of Diseases. [Online](#) Accessed February 2024.
12. Hlubocky FJ, Back AL, Shanafelt TD. Addressing burnout in oncology: why cancer care clinicians are at risk, what individuals can do, and how organizations can respond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35(36):271-279. [CrossRef PubMed](#)
13. Shanafelt TD, Mungo M, Schmitgen J, et al. Longitudinal study evaluating the association between physician burnout and changes in professional work effort. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(4):422-431. [CrossRef PubMed](#)
14. Chen MA, Hollenberg JP, Michelen W, Peterson JC, Casalino LP. Patient care outside of office visits: a primary care physician time study. *J Gen Intern Med.* 2011;26(1):58-63. [CrossRef PubMed](#)
15. Sinsky C, Colligan L, Li L, et al. Allocation of physician time in ambulatory practice: a time and motion study in 4 specialties. *Ann Intern Med.* 2016;165(11):753-760. [CrossRef PubMed](#)
16. Apaydin E. Administrative work and job role beliefs in primary care physicians: an analysis of semi-structured interviews. *Sage Open.* 2020;10(1). [CrossRef](#)
17. Braun V, Clarke V. Is thematic analysis used well in health psychology? A critical review of published research, with recommendations for quality practice and reporting. *Health Psychol Rev.* 2023;17(4):695-718. [CrossRef PubMed](#)
18. Menon NK, Shanafelt TD, Sinsky CA, et al. Association of physician burnout with suicidal ideation and medical errors. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2028780-e2028780. [CrossRef PubMed](#)
19. Nguyen OT, Jenkins NJ, Khanna N, et al. A systematic review of contributing factors of and solutions to electronic health record-related impacts on physician well-being. *J Am Med Inform Assoc.* 2021;28(5):974-984. [CrossRef PubMed](#)
20. Downing NL, Bates DW, Longhurst CA. Physician burnout in the electronic health record era: are we ignoring the real cause? *Ann Intern Med.* 2018;169(1):50-51. [CrossRef PubMed](#)
21. Micek MA, Arndt B, Tuan WJ, et al. Physician burnout and timing of electronic health record use. *ACI Open.* 2020;4(1):e1-e8. [CrossRef PubMed](#)
22. Shanafelt TD, Dyrbye LN, Sinsky C, et al. Relationship between clerical burden and characteristics of the electronic environment with physician burnout and professional satisfaction. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):836-848. [CrossRef PubMed](#)
23. Tsai CH, Eghdam A, Davoody N, Wright G, Flowerday S, Koch S. Effects of electronic health record implementation and barriers to adoption and use: a scoping review and qualitative analysis of the content. *Life (Basel).* 2020;10(12):327. [CrossRef PubMed](#)
24. Dewa CS, Jacobs P, Thanh NX, Loong D. An estimate of the cost of burnout on early retirement and reduction in clinical hours of practicing physicians in Canada. *BMC Health Serv Res.* 2014 Jun 13;14:254. [CrossRef PubMed](#)
25. Canadian Medical Association 2021 National Physician Health Survey. [Online](#) Accessed February 2024.
26. Roberts DA, Faig J, Bodio-Downey K, et al. Training hematologists/oncologists for the academic-community hybrid: creating a fellowship framework for the future. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(6):e927-e934. [CrossRef PubMed](#)

# Valutazione dell'innovatività e negoziazione di prezzi e rimborso dei farmaci: raccomandazioni da un panel di esperti

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Francesca Patarnello<sup>2</sup>, Cosetta Bianchi<sup>3</sup>, Giuliano Buzzetti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>2</sup>Market Access & Government Affairs, AstraZeneca, Milano - Italy

<sup>3</sup>Dephaforum, Milano - Italy

## Assessment of innovativeness, and price and reimbursement negotiation of medicines: recommendations of an expert panel

This paper illustrates the recommendations of a Working Group (WG) on the assessment of drugs innovativeness and the negotiation of price and reimbursement. The WG included researchers, institutions, clinicians, patient representatives and pharmaceutical companies.

The first part of the contribution summarizes the literature on drug pricing models, which was considered in the WG, and, in particular, the pricing criteria, the evaluation and negotiation processes, the management of the uncertainty of the evidence, the use of cross-reference pricing and price negotiation for new indications of existing drugs.

The second part illustrates the results of the WG with a focus on innovativeness assessment, value framework and price negotiation. The main recommendations of the WG are: to define more specific criteria for the identification of comparators and endpoints for macro therapeutic areas/settings; to produce guidelines on the use of indirect comparisons and studies supporting this evidence; to consider the drug value as the main driver of price and reimbursement negotiation; to maintain flexibility in the negotiation process, but, at the same time, to give greater structure and predictability in the assessment of value for money, with a more qualified role of cost-effectiveness and a range of threshold values for the incremental cost-effectiveness ratio; to selectively reintroduce Managed Entry Agreements and the Indication-based pricing model; to implement an early dialogue between the Italian Medicine Agency and the pharmaceutical companies in order to optimize the negotiation process, and a structured involvement of scientific societies and patient representatives.

**Keywords:** Assessment, Innovativeness, Medicines, Negotiation, Price and Reimbursement, Recommendations

## Introduzione

Il presente paper illustra i risultati di un Gruppo di Lavoro (GdL) che ha discusso il tema del sistema di valutazione dei nuovi farmaci e delle nuove indicazioni ai fini della valutazione delle richieste di innovatività e di Prezzo e Rimborso (P&R) in Italia. Il GdL è stato costituito nell'ambito della Sesta Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto ("Diamo valore al percorso compiuto: temi irrisolti ed emergenti in un nuovo contesto regolatorio"), tenutasi il 21 e il 22

settembre 2023. Il GdL ha visto la partecipazione, come nelle precedenti edizioni dei Seminari di Mogliano, di soggetti istituzionali (Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA, e Regioni) e stakeholder (clinici, referenti per i pazienti e imprese) (cfr. Ringraziamenti).

Il paper è diviso in due parti. Nella prima viene descritta in sintesi la letteratura sui modelli di pricing dei farmaci. Nella seconda vengono illustrati i risultati del GdL con un focus sul framework di valore e sul processo valutativo e negoziale dei prezzi.

## Modelli e processi valutativi per il P&R dei farmaci

I modelli e i processi valutativi e negoziali per determinare il P&R dei medicinali sono stati ampiamente studiati in letteratura (1-3).

I prezzi sono definiti/regolati/negoziati sulla base di diversi approcci/modelli e in relazione a differenti prospettive. Nella

Received: April 27, 2024

Accepted: June 14, 2024

Published online: July 15, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi

email: [claudio.jommi@uniupo.it](mailto:claudio.jommi@uniupo.it)



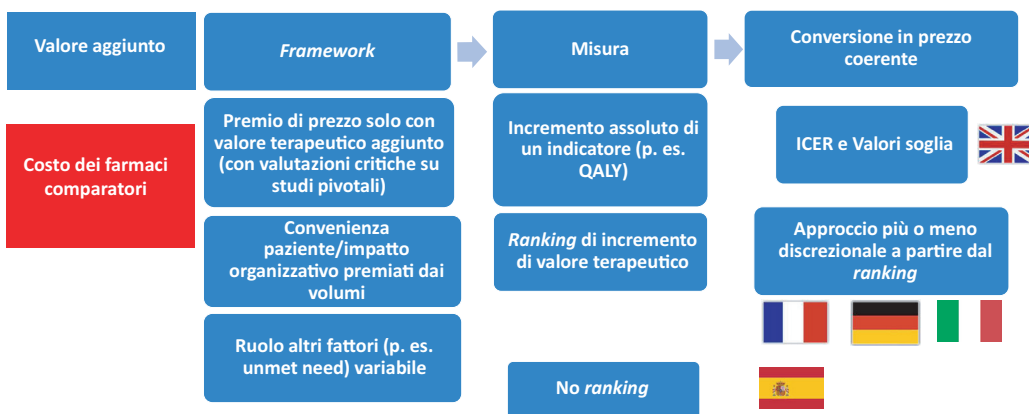
prospettiva di chi valuta e acquista i farmaci, i principali driver sono: il valore terapeutico aggiunto rispetto ad alternative terapeutiche disponibili sul mercato, la coerenza tra valore comparativo e costo comparativo per paziente trattato (Value-Based Pricing, VBP) e la coerenza tra impatto sulla spesa e risorse disponibili (sostenibilità). Le imprese richiedono prezzi che consentano, insieme ai volumi, di generare ricavi tali da remunerare il capitale investito, vale a dire un margine sui costi sostenuti (Ricerca e Sviluppo, R&S, produzione, commercializzazione e altri costi amministrativi) (4).

Il VBP nei principali Paesi europei viene gestito sulla base di due modelli (Fig. 1) (4):

- il primo, presente nel Regno Unito, prevede che (i) il beneficio sia stimato in termini di aspettativa di vita ponderata per la qualità della stessa (Quality Adjusted Life Years, QALY) e che (ii) la coerenza tra costo incrementale e beneficio incrementale sia basata sul calcolo del rapporto incrementale di costo-efficacia (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) e sulla verifica che tale rapporto sia inferiore a un valore soglia o range di valori soglia. Tale range è stato fissato in 20/30.000 sterline per anno di vita in perfetta salute, con clausole di salvaguardia per farmaci lanciati per patologie ultra-rare (con prezzi molto elevati) o con prognosi infausta (aspettativa di vita inferiore ai tre mesi), per le quali ottenere un aumento dei QALY importante è molto complesso;
- nel secondo, adottato dagli altri principali Paesi europei (oltre a Italia, Francia, Germania e Spagna), il valore aggiunto viene riconosciuto solo in caso di incremento dell'effetto terapeutico. La coerenza tra prezzo effettivo a carico del sistema pubblico e valore (terapeutico) aggiunto viene valutata in modo più o meno discrezionale: valore (terapeutico) aggiunto non esplicitamente misurato o valore aggiunto misurato attraverso sistemi di ranking, basati su entità relativa degli effetti, loro persistenza e qualità delle prove. Diverso è il ruolo assegnato ad altri elementi, quali le evidenze di costo-efficacia a integrazione della valutazione di coerenza tra prezzo e valore, la gravità della patologia target e il livello di bisogno (terapeutico) insoddisfatto.

Il valore aggiunto non terapeutico, come la maggiore accettabilità della terapia per i pazienti o l'impatto sulle organizzazioni sanitarie, non rappresenta un elemento considerato nella negoziazione del prezzo (5,6), a meno che non vi siano evidenze che la maggiore accettabilità della terapia produca una maggiore compliance al trattamento (aderenza e persistenza) e che questa determini una maggiore efficacia e, quindi, un valore terapeutico aggiunto.

Come specificato sopra, la remuneratività del capitale investito rappresenta il driver delle richieste di prezzo da parte delle imprese. In realtà la fissazione dei prezzi sulla base dei costi sostenuti dalle imprese (metodo cost-plus) era piuttosto diffusa in Europa nella prima metà degli anni '90. Tuttavia, tale metodo è stato gradualmente sostituito da un approccio VBP a causa della natura congiunta dei costi di R&S, vale a dire del fatto che tali costi sono sostenuti a vantaggio di tutti i Paesi e difficilmente allocabili sui singoli stati, perché premia i costi sostenuti e non l'esito della R&S e per la scarsa trasparenza e verificabilità dei dati di costo (7). In letteratura esistono diversi dati sui costi di R&S, mentre sono poche le prove sui costi di produzione e commercializzazione (8). Peraltro, con riferimento ai costi di R&S, due recenti revisioni di letteratura (9,10) hanno evidenziato un'importante variabilità nella stima di tali costi. Nella revisione di Schlander et al. (9), si riportano stime dei costi di R&S per molecola lanciata sul mercato comprese tra 161 milioni e 4,54 miliardi di dollari, con valori mediamente più alti per i farmaci oncologici (tra 944 e 4,54 miliardi di dollari) e decisamente più bassi per i farmaci a designazione orfana: 501 milioni di dollari per un orfano, rispetto a una media di 2,14 miliardi di dollari per un non orfano, secondo lo studio di Berdud et al. (11). Quest'ultimo risultato è da ascrivere al più basso numero di pazienti coinvolti negli studi e al frequente lancio di tali farmaci post Fase II. Le stime di costo includono i costi effettivi per lo sviluppo della molecola lanciata sul mercato e quelli generati dai fallimenti (per ogni molecola di successo), nonché la capitalizzazione di tali costi. Sono state mosse diverse critiche a tali stime, a partire dalla estrema variabilità degli esiti, dalla tendenziale bassa trasparenza degli studi e dalla scarsa considerazione di quanto tale ricerca clinica sia frutto non solo di investimenti di impresa ma anche di contributi pubblici (12-14). Tuttavia, per quanto le stime presentino



**FIGURA 1** - VBP nei maggiori Paesi europei.

Fonte: Adattato da Jommi et al. (4).

QALY = Quality Adjusted Life Years; ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio.



un'elevata variabilità, diversi studi convergono su un tendenziale incremento dei costi di R&S verso valori vicini ai due miliardi di dollari per i farmaci per i quali viene realizzato uno sviluppo completo, vale a dire fino alla Fase III.

Come specificato sopra, nella prospettiva del pagatore, oltre alla coerenza tra valore e costo, è importante la sostenibilità rispetto alle risorse disponibili. In generale la sostenibilità non è un concetto assoluto, ma relativo, e dipende dai vincoli macroeconomici (essenzialmente debito pubblico rispetto al Prodotto Interno Lordo), dalla volontà politica di investire risorse pubbliche in sanità e dall'approccio di allocazione/gestione delle risorse più o meno orientato da tetti di spesa per fattori produttivi (silos) (7). Un incremento di spesa generato da un nuovo farmaco è tanto meno sostenibile, a parità di effetti sulla spesa pubblica, in presenza di vincoli macroeconomici stringenti, di una difficoltà di riallocazione della spesa pubblica da altri comparti al sistema sanitario e di tetti sulla spesa farmaceutica, aspetti che caratterizzano proprio il nostro Paese.

Oltre al tema dei modelli di pricing, la negoziazione dei prezzi dei farmaci presenta quattro ulteriori aspetti.

Il primo è rappresentato dall'uso dei prezzi di altri Paesi come riferimento per la determinazione di quelli nazionali (cross-reference pricing). Se tale pratica può integrare e, potenzialmente, facilitare il processo di negoziazione (15,16), non è apprezzata dalle imprese, nel caso i prezzi di riferimento esterni siano sistematicamente quelli più bassi, ed è complessa da applicare, vista la frequente presenza di sconti confidenziali. In alcuni contributi è stata sollevata la richiesta di una maggiore trasparenza dei prezzi al netto degli sconti (17,18), ma è stato anche evidenziato come questo potrebbe generare un ulteriore ritardo nel lancio (o il mancato lancio) in Paesi dove tali prezzi sono molto bassi (o gli sconti molto elevati), proprio per problemi di sostenibilità (19).

La presenza di incertezza sull'esito e sull'impatto finanziario di un farmaco al momento della negoziazione dei prezzi ha spinto molti Paesi a introdurre contratti di accesso al mercato o Managed Entry Agreement (MEA) (20). La letteratura sui MEA è ormai molto vasta e riporta la tassonomia di tali accordi (20-23) e valutazioni critiche sui MEA, in particolare quelli outcome-based, sistematizzate in un contributo di Antonanzas et al. (24) e che riguardano (i) il presunto burden amministrativo, (ii) la percezione che tali accordi vengano stipulati più per obiettivi di sostenibilità che per effettiva volontà di raccogliere dati real-life finalizzati a ridurre l'incertezza sul profilo di efficacia al lancio del nuovo prodotto/della nuova indicazione e (iii) la difficoltà, nel caso di accordi che prevedano studi post-marketing e una rinegoziazione successiva delle condizioni di accesso, di ridurre i prezzi e/o di escludere dalla rimborsabilità i farmaci con evidenze post-marketing non soddisfacenti (problemi di enforcement). Per quanto vi sia un trend di riduzione degli accordi outcome-based e di fatto gli stessi siano stati abbandonati in Italia, due recenti paper, partendo da tali valutazioni critiche, hanno suggerito dei modelli che possono, almeno parzialmente, superare le problematicità di tali accordi, salvaguardando il loro obiettivo, che è quello di condivisione del rischio di impatto non favorevole dei farmaci e di raccolta di dati real-world (25,26).

Va poi sottolineato come sia sempre più frequente la rinegoziazione del prezzo dei farmaci, per effetto dell'estensione

delle indicazioni. La letteratura ha analizzato i modelli presenti nella pratica regolatoria/negoziale (27), rappresentati da modello brand e, conseguentemente, prezzo differenziato per indicazione, prezzo unico e sconti e/o MEA differenziati per indicazione (Indication-Based Pricing, IBP) e prezzo unico come media "ponderata" dei prezzi per indicazione (modello Blended Price). Diverse analisi hanno evidenziato i vantaggi dell'IBP, tra cui quello di rendere esplicito il prezzo effettivo per indicazione, e i limiti, tra cui la necessità di tracciare l'utilizzo dei farmaci per indicazione e un carico amministrativo la cui rilevanza dipende dalla complessità degli accordi. I limiti dell'IBP hanno portato diversi Paesi a utilizzare da sempre il modello Blended Price o, come l'Italia, a passare da un approccio IBP a uno di Blended Price. Un recente contributo ha analizzato, per l'Italia, la complessità di tali rinegoziazioni, evidenziando tempi maggiori rispetto alla prima indicazione e l'incremento dello sconto per effetto della rinegoziazione (28).

Infine, si sottolinea come il processo di negoziazione di P&R sia rilevante tanto quanto i criteri utilizzati, con riferimento in particolare a trasparenza, riproducibilità e allineamento tra requisiti di prova da parte dei pagatori e raccolta e analisi dei dati da parte dell'industria farmaceutica. Un quadro regolatorio che premia il valore terapeutico aggiunto attraverso un premio di prezzo e che rafforza la concorrenza sui prezzi per prodotti intercambiabili richiede un processo di P&R trasparente e riproducibile. A loro volta, trasparenza e riproducibilità dei processi negoziali chiariscono perimetro e criteri in base ai quali le imprese gestiscono la concorrenza. L'interazione precoce tra soggetti regolatori, pagatori e industria nel disegno degli studi clinici e tra pagatori e industria quando il prodotto viene approvato può migliorare il processo di valutazione e negoziazione, per un allineamento sulla valutazione (per esempio, su comparatori da utilizzare e legittimità del confronto indiretto) o per colmare le lacune informative (per esempio, sulla dimensione della popolazione target o sulla persistenza a lungo termine degli effetti dei medicinali) (29,30).

## I risultati del GdL su innovatività e pricing

Come sopra specificato, il GdL ha affrontato il tema dei criteri e del processo di valutazione dell'innovatività dei farmaci/indicazioni e di negoziazione del P&R. La prima è valutata da AIFA (dalla CTS, Commissione Tecnico-Scientifica, prima della riforma, e dalla CSE, Commissione Scientifico-Economica, attualmente) sulla base di bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. Il valore terapeutico aggiunto è un elemento chiave anche per l'ottenimento di un premio di prezzo rispetto ai comparatori, non essendo possibile, ai sensi del DM 2/8/2019, prevedere un premio di prezzo in caso di assenza di valore terapeutico aggiunto. Non esiste però una regolamentazione specifica che gradui il premio di prezzo in funzione del ranking del valore terapeutico aggiunto, che invece è molto rilevante per ottenere l'innovatività.

Il GdL ha però riconosciuto che i due temi sono collegati. In primo luogo, come specificato sopra, l'innovatività è valutata sulla base del bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove e almeno i primi due

domini e, soprattutto il secondo, informano sul processo di negoziazione di P&R. L'acquisizione dell'innovatività piena, per quanto non formalmente prevista, rappresenta un elemento importante per ottenere un prezzo superiore alle alternative terapeutiche. Infine, la valutazione di innovatività e il sistema di pricing condividono alcune criticità (p. es., scelta delle alternative terapeutiche).

Dopo un ampio dibattito, è però emersa l'utilità di separare i due temi, riconducendo l'innovatività al suo ruolo, vale a dire di valutazione "regolatoria" finalizzata a individuare farmaci/indicazioni (i) da prioritizzare attraverso politiche specifiche, fondo dedicato e accesso immediato ai mercati regionali, quest'ultimo previsto anche in caso di innovazione potenziale, e (ii) da premiare, con la possibilità per le imprese di non applicare il 5%+5% di riduzione di prezzo e l'esclusione dei farmaci innovativi dal calcolo per la valutazione dello sfondamento dei tetti di spesa e, in particolare, dei tetti per acquisti diretti da parte delle aziende sanitarie.

Prima di discutere, sotto il profilo tecnico, della valutazione dell'innovatività, il GdL ha messo in evidenza come: (i) non vi siano evidenze sull'accesso immediato dei farmaci innovativi e che sarebbe opportuno verificare se ciò effettivamente avviene; (ii) la negoziazione si concluda spesso con la rinuncia al vantaggio di non applicare il 5%+5% di sconto; (iii) raramente l'innovatività condizionata si traduca in innovatività piena (è stato rintracciato solo un caso in cui questo si è verificato). Il GdL ha quindi proposto l'attivazione di un percorso più strutturato per la traduzione dell'innovatività condizionata in innovatività piena e di definizione del ruolo dei Real-World Data (RWD) in tale valutazione.

Un primo ambito di discussione del GdL è stato l'opportunità o meno di allargare la "candidabilità" all'innovatività in termini di:

- patologie eleggibili: attualmente è possibile richiedere l'innovatività se un farmaco è indicato per patologie con esito mortale, ospedalizzazioni ripetute, impatto rilevante su disabilità correlata alla qualità della vita;
- bisogno terapeutico e valore aggiunto, che oggi sono valutati sulla base della validità terapeutica delle alternative disponibili e del valore terapeutico aggiunto del farmaco/indicazione oggetto di valutazione rispetto alle alternative; non hanno invece rilievo né sulla dimensione del bisogno né su quella del valore aggiunto altri domini, come l'accettabilità delle terapie per i pazienti.

Il GdL non ha raggiunto un consenso sull'opportunità o meno di procedere a questa estensione, considerando anche che l'allargamento potrebbe generare un sensibile aumento dei farmaci candidabili (ed effettivamente riconosciuti come innovativi) con un rischio rilevante sulla "tenuta" del fondo per farmaci innovativi.

Con riferimento invece ai criteri e al processo di valutazione dell'innovatività, il GdL ha suggerito di prevedere criteri specifici di valutazione per macro-aree terapeutiche/setting, cercando di distinguere tra endpoint "hard" e altri indicatori di esito, analogamente a quanto già previsto per i farmaci oncologici. Il GdL ha peraltro evidenziato come sia

opportuno declinare, anche per l'oncologia, gli endpoint più appropriati per setting (per esempio, la sopravvivenza non è l'endpoint più appropriato per un setting adiuvante). È stata poi espressa l'esigenza di aumentare la trasparenza sui criteri e il rationale della scelta delle alternative terapeutiche considerate, prioritizzando la migliore alternativa disponibile e l'alternativa maggiormente utilizzata nella pratica clinica, di fornire raccomandazioni sull'uso di confronti indiretti e studi a supporto, per evitare il più possibile un uso erratico degli stessi e approcci di tipo naïve, e di fornire un indirizzo su come dovrebbe avvenire la valutazione in assenza di valide alternative terapeutiche e su outcome "hard" non raggiunti negli studi clinici (per esempio, mancato raggiungimento degli obiettivi di sopravvivenza, scelto come endpoint secondario). Con riferimento al processo, il GdL ha suggerito di prevedere un coinvolgimento strutturato delle società scientifiche nella valutazione dell'entità del bisogno terapeutico, la definizione degli endpoint e la scelta delle alternative terapeutiche e delle associazioni di pazienti, quando rilevante, per esempio sulle evidenze di qualità della vita correlata allo stato di salute.

Rispetto alla negoziazione di P&R, date l'ampiezza e complessità dell'argomento, il GdL si è concentrato su quattro elementi: l'individuazione delle alternative terapeutiche, il legame tra valore e prezzo, i contratti di accesso e la rinegoziazione a seguito dell'estensione delle indicazioni.

Con riferimento alle alternative terapeutiche, si è condivisa la stessa raccomandazione fatta per l'innovatività, vale a dire di aumentare la trasparenza sui criteri di scelta delle alternative, limitandole a quelle autorizzate per l'indicazione e il rimborso e selezionando o prioritizzando nel confronto la migliore alternativa disponibile e/o quella di maggiore uso (che non necessariamente è un farmaco) o quella per la quale la qualità delle prove è migliore. In previsione dell'applicazione del Regolamento UE sull'HTA (Regolamento EU 2021/2282), il GdL ha poi raccomandato un ruolo fortemente proattivo di AIFA nel supporto all'individuazione delle alternative terapeutiche nell'ambito del Joint Clinical Assessment.

Rispetto al pricing, il GdL ha in primo luogo richiamato l'opportunità che la negoziazione di P&R abbia come primi driver il valore e la coerenza tra valore e costo in termini comparativi e poi l'impatto sulla spesa.

Il GdL ha poi riconosciuto che la flessibilità del sistema negoziale abbia garantito la rimborsabilità dei farmaci in Italia in misura maggiore rispetto a diversi Paesi europei (31), ma che sia opportuno pensare a una struttura e a una prevedibilità maggiori nel collegamento tra valore e costo della terapia. Un primo passo potrebbe essere la pubblicazione del ranking del valore terapeutico aggiunto e del bisogno terapeutico per tutti i nuovi farmaci e le indicazioni e non solo per quelli per i quali è stato richiesto il riconoscimento dell'innovatività. Un secondo passo suggerito dal GdL è quello di dare un maggior peso, pur mantenendo un approccio multicriterio, alla costo-efficacia, con range di valori soglia per il rapporto incrementale di costo-efficacia. Il GdL ha poi suggerito di esplicitare quando l'analisi di costo-efficacia può avere un maggiore ruolo informativo/di supporto, vale a dire nei casi di valore terapeutico aggiunto significativo e in assenza di alternative terapeutiche.

Rispetto a domini del valore da considerare, il GdL ha proposto di valutare la possibilità che un valore aggiunto riferito a dimensioni “non direttamente terapeutiche” (come la migliore accettabilità di una terapia per il paziente) venga considerato nella negoziazione, almeno nel contenimento degli eventuali sconti sul prezzo richiesto, non essendo possibile, ai sensi del DM 2/8/2019, prevedere un premio di prezzo in caso di assenza di valore terapeutico aggiunto.

Il GdL ha poi raccomandato un’interazione precoce, anche attraverso scoping meeting tra AIFA e imprese, sulle evidenze a supporto del valore, considerando tutti gli aspetti ritenuti critici, incluse la scelta delle alternative terapeutiche e la stima del costo-terapia delle alternative al farmaco oggetto di negoziazione.

Infine, sui contratti di accesso e rinegoziazioni, il GdL ha raccomandato di riattivare i MEA outcome-based basati su registri di farmaci, evitando però l’errore commesso nel passato, vale a dire di utilizzare sistematicamente i MEA come strumento per superare un’impasse negoziale o come strumento di pura gestione della “sostenibilità”, limitandoli ai casi specifici in cui vi sia un’elevata incertezza su dimensione e durabilità dell’efficacia dei farmaci. Il GdL ha invece espresso dei dubbi sulla praticabilità di approcci alternativi, basati su programmi strutturati di raccolta dati ad hoc e sulla rinegoziazione dei prezzi in relazione alle evidenze raccolte (Coverage with Evidence Development). Tali studi sarebbero molto complessi da gestire, per quanto abbiano più senso quando i trattamenti oggetto di valutazione sono terapie di lunga durata per patologie croniche e quando la valutazione dell’esito si basa su endpoint multipli.

In parallelo è stato suggerito di ripristinare un approccio di IBP, almeno nel caso in cui la nuova indicazione approvata abbia un alto valore per il Servizio Sanitario Nazionale (per esempio, se viene valutata come innovativa). L’approccio IBP, oltre a garantire una maggiore aderenza del prezzo al valore del farmaco nell’indicazione approvata e rimborsata, consente di identificare il costo effettivo del farmaco per l’indicazione, costo che può rappresentare un termine di confronto per nuovi farmaci nella stessa indicazione. Se l’IBP non fosse possibile, sarebbe almeno opportuno esplicitare i criteri di ponderazione nell’applicazione del blended price, vale a dire quanto contano il valore e la dimensione della popolazione target nella ponderazione del prezzo medio.

## Conclusioni

Il presente paper ha descritto i risultati della discussione di un GdL multi-disciplinare e multi-stakeholder finalizzata a proporre raccomandazioni sul sistema di valutazione delle richieste di innovatività e di negoziazione del P&R in Italia.

Pur riconoscendo l’importanza di avere definito un percorso ad hoc per la valutazione dell’innovatività e l’utilità di avere un sistema flessibile di negoziazione del P&R, il GdL ha evidenziato alcuni limiti dell’attuale assetto. Il fil rouge delle raccomandazioni è un aumento (i) della strutturazione e della trasparenza del processo, con riferimento in particolare alla definizione dei comparatori per la valutazione del valore aggiunto dei farmaci, alla modalità di applicazione del VBP e al ruolo della costo-efficacia nella negoziazione del P&R e (ii)

dell’interazione tra AIFA e stakeholder, in particolare società scientifiche e associazioni di pazienti.

Tali raccomandazioni sono in linea con quelle di un pool di 39 esperti di accesso al mercato, provenienti da istituzioni pubbliche, ricerca e consulenza, raccolte attraverso un questionario strutturato (Jommi et al., 2023), riferite più in generale al sistema di pricing nei Paesi in cui il prezzo è regolamentato. Gran parte dei rispondenti ha evidenziato l’opportunità di (i) regolare il prezzo dei farmaci sulla base di un VBP, basandosi su un approccio multi-criterio, con l’eventuale supporto della costo-efficacia, e di MEA per la gestione dell’incertezza e (ii) aumentare la trasparenza dei processi negoziali (più che dei prezzi netti), valorizzando l’interazione con stakeholder e prevedendo contatti preliminari tra soggetti valutatori sugli aspetti più critici (entità del bisogno insoddisfatto, comparatori e dimensione della popolazione target).

L’auspicio è che tali raccomandazioni possano essere prese in considerazione, visto il momento dinamico caratterizzato dall’implementazione della riforma di AIFA e dall’applicazione, prevista da gennaio 2025, del Regolamento UE sull’HTA.

## Acknowledgements

Un ringraziamento a tutto il team di Dephaforum. Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro, che hanno condiviso le raccomandazioni presentate: Angelo Avogaro - Università degli Studi di Padova, Federica Basso - Advanz Pharma, Giovanni Corrao - Università degli Studi di Milano-Bicocca, Giorgio Corsico - Amgen, Francesco De Lorenzo - Presidente F.A.V.O., Mauro Di Gesù - Sanofi, Guido Di Donato - Pfizer, Cristina Dondoni - Gilead, Filippo Drago - Università degli Studi di Catania, Sebastian Iovan - Eli Lilly, Roberta Lo Muto - Biogen, Giuseppe Mancia - Università degli Studi di Milano-Bicocca, Mario Mangrella - Italfarmaco, Patrizia Olivari - Ipsen, Roberto Pala - Menarini, Stefano Palcic - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Marcello Pani - Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Luca Pernarella - AbbVie, Pasquale Perrone Filardi - Università degli Studi di Napoli Federico II, Lara Pippo - CSL Behring, Andrea Pitrelli - Shionogi, Stefania Pulimeno - Teva, Massimo Riccaboni - IMT School for Advanced Studies Lucca, Viviana Ruggieri - Servier, Pierluigi Russo - AIFA, Marco Zibellini - Farmindustria.

## Disclosures

**Conflict of interest:** CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Gilead, Incyte, Merck Sharp & Dohme, Roche, Sanofi, Takeda, outside the submitted work. FP is an employee of AstraZeneca.

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

## Bibliografia

1. Garattini L, Cornago D, De Compadri P. Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven European countries: a comparative analysis. *Health Policy*. 2007;82(3):330-339. [CrossRef PubMed](#)



2. Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, et al. Relative effectiveness assessments of oncology medicines for pricing and reimbursement decisions in European countries. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1768-1775. [CrossRef PubMed](#)
3. Panteli D, Arickx F, Cleemput I, et al. Pharmaceutical regulation in 15 European countries review. *Health Syst Transit*. 2016;18(5):1-122. [PubMed](#)
4. Jommi C, Armeni P, Costa F, Bertolani A, Otto M. Implementation of Value-based Pricing for Medicines. *Clin Ther*. 2020;42(1):15-24. [CrossRef PubMed](#)
5. Vogler S, Paris V, Ferrario A, et al. How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(3):307-321. [CrossRef PubMed](#)
6. Garner S, Rintoul A, Hill SR. Value-Based Pricing: L'Enfant Terrible? *PharmacoEconomics*. 2018;36(1):5-6. [CrossRef PubMed](#)
7. Jommi C, Bertolani A, Armeni P, Costa F, Otto M. Pharmaceutical pricing and managed entry agreements: an exploratory study on future perspectives in Europe. *Health Policy Technol*. 2023;12(3):100771. [CrossRef](#)
8. Suresh P, Basu PK. Improving Pharmaceutical Product Development and Manufacturing: Impact on Cost of Drug Development and Cost of Goods Sold of Pharmaceuticals. *J Pharm Innov*. 2008;3(3):175-187. [CrossRef](#)
9. Schlander M, Hernandez-Villafuerte K, Cheng CY, Mestre-Ferrandiz J, Baumann M. How Much Does It Cost to Research and Develop a New Drug? A Systematic Review and Assessment. *PharmacoEconomics*. 2021;39(11):1243-1269. [CrossRef PubMed](#)
10. Rennane S, Baker L, Mulcahy A. Estimating the Cost of Industry Investment in Drug Research and Development: A Review of Methods and Results. *Inquiry*. 2021;58. [CrossRef PubMed](#)
11. Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18(1):31. [CrossRef PubMed](#)
12. Light DW, Warburton R. Demythologizing the high costs of pharmaceutical research. *Biosocieties*. 2011;6(1):34-50. [CrossRef](#)
13. Schippers I, de Haan E, Cowan R. Overpriced - Drugs Developed with Dutch Public Funding. SOMO- Report 2019 Amsterdam. [Online](#), (Accessed April 2024)
14. Schmidt L; Wild C. Assessing the Public and Philanthropic Financial Contribution to the Development of New Drugs: A Bibliographic Analysis. *Sci. Technol. Public Policy* 2020, 4(1), 8-14. [CrossRef](#)
15. Rand LZ, Kesselheim AS. International reference pricing for prescription drugs: a landscape analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(9):1309-1313. [CrossRef PubMed](#)
16. Gill J, Fonrier AM, Kyriopoulos D, Kanavos P. Variations in external reference pricing implementation: does it matter for public policy? *Eur J Health Econ*. 2019;20(9):1375-1397. [CrossRef PubMed](#)
17. Morgan SG, Bathula HS, Moon S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. *BMJ*. 2020;368:l4627. [CrossRef PubMed](#)
18. Vogler S, Zimmermann N, Habl C, Piessnegger J, Bucsecs A. Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries. *South Med Rev*. 2012;5(1):38-46. [PubMed](#)
19. Riccaboni M, Swoboda T, Van Dyck W. Pharmaceutical net price transparency across european markets: insights from a multi-agent simulation model. *Health Policy*. 2022;126(6):534-540. [CrossRef PubMed](#)
20. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. *OECD Health Working Papers*, 2019, No. 115, OECD Publishing, Paris. [Online](#) (Accessed April 2024)
21. Morel T, Arickx F, Befrits G, et al. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2013;24;8:198. [CrossRef PubMed](#)
22. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP Jr. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *PharmacoEconomics*. 2017;35(10):1063-1072. [CrossRef PubMed](#)
23. Jommi C. Chapter 4 - Managed Entry Agreements and High Cost Medicines (European Perspective), in Zaheer- Ud-Din Babar (ed.). *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals*, Springer, London.2018; 35-49. [CrossRef](#)
24. Antonanzas F, Juárez-Castelló C, Lorente R, Rodríguez-Ibeas R. The Use of Risk-Sharing Contracts in Healthcare: Theoretical and Empirical Assessments. *PharmacoEconomics*. 2019;37(12): 1469-1483. [CrossRef PubMed](#)
25. Whittal A, Jommi C, De Pouvoirville G, et al. Facilitating More Efficient Negotiations for Innovative Therapies: A Value-Based Negotiation Framework – Corrigendum. *Int J Technol Assess Health Care*. 2022;38(1):e43. [CrossRef PubMed](#)
26. Xoxi E, Rumi F, Kanavos P, et al. A Proposal for Value-Based Managed Entry Agreements in an Environment of Technological Change and Economic Challenge for Publicly Funded Healthcare Systems. *Front Med Technol*. 2022;4:888404. [CrossRef PubMed](#)
27. Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Segú-Tolsa JL, Trapero-Bertran M. Price Models for Multi-indication Drugs: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(1):47-56. [CrossRef PubMed](#)
28. Rossini EE, Galeone C, Lucchetti C, Jommi C. From Indication-Based Pricing to Blended Approach: Evidence on the Price and Reimbursement Negotiation in Italy. *PharmacoEcon Open*. 2024;8(2):251-261. [CrossRef PubMed](#)
29. Wang T, McAuslane N, Gardarsdottir H, Goetsch WG, Leufkens HGM. Building HTA insights into the drug development plan: current approaches to seeking early scientific advice from HTA agencies. *Drug Discov Today*. 2022;27(1):347-353. [CrossRef PubMed](#)
30. Wang T, McAuslane N, Liberti L, Leufkens H, Hövels A. Building Synergy between Regulatory and HTA Agencies beyond Processes and Procedures-Can We Effectively Align the Evidentiary Requirements? A Survey of Stakeholder Perceptions. *Value Health*. 2018;21(6):707-714. [CrossRef PubMed](#)
31. EFPIA. (2023). Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. [Online](#) (Accessed April 2024)

# Analisi di impatto sul budget sanitario italiano di roxadustat per il trattamento dell'anemia da malattia renale cronica

Chiara Bini<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Paolo Di Rienzo<sup>2</sup>, Lucia Del Vecchio<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", via Columbia 2, 00133 Roma - Italy

<sup>2</sup>Astellas Pharma SpA, Via Don Luigi Sturzo 43, Milano - Italy

<sup>3</sup>U.O. Nefrologia e Dialisi, ASST Lariana, Via Ravona 20, 22042 San Fermo Della Battaglia (Como) - Italy

## Budget impact analysis on the Italian healthcare system of roxadustat for the treatment of anemia due to chronic kidney disease

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the economic consequences of the introduction of roxadustat on the market as treatment for chronic kidney disease (CKD)-related anaemia in Italy.

**Method:** A budget impact model was developed to assess the economic impact of the introduction of roxadustat for the management of patient with CKD-related anaemia. The analysis was conducted considering National Health Service (NHS) perspective and three years' time horizon. Eligible population for the treatment with roxadustat was estimated through published literature and clinicians' support. Direct healthcare costs included drug acquisition (list prices for base case) and administration costs, monitoring costs, cost per blood transfusion, costs related to the management of adverse events and dialysis costs.

**Results:** The model estimated a three years expenditure associated with the management of patients with CKD-related incident anaemia in Italy of about € 260 and € 44.6 million for non-dialysis dependent (NDD) and dialysis-dependent (DD) patients respectively. The introduction of roxadustat on the market could generate a reduction in the expenditure related to the iron supplementation both for NDD and for DD patients (–€ 397,305 and –€ 50,135 over three years of the analysis, respectively) and a reduction in the pharmaceutical expenditure for NDD patients (–€ 2.3 million, –€ 7.5 million and –€ 13 million at first, second and third year of the analysis). Overall, the introduction of roxadustat could generate a saving for NHS approximately equal to € 2.3, € 7.5 and € 13 million at first, second and third year of the analysis.

**Conclusion:** The introduction of roxadustat could generate a reduction in the expenditure for the management of patients with CKD anaemia. A scenario analysis which used tender prices for ESAs and hypothesis of confidential discount for roxadustat showed that the saving for NHS will be kept if roxadustat's discount is greater than 60.3%.

**Keywords:** Anaemia, Chronic kidney disease, Economic evaluation, Roxadustat

## Introduzione

L'anemia rappresenta una complicanza comune della malattia renale cronica (MRC) e la sua prevalenza aumenta progressivamente con il peggioramento della funzione renale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce il livello di severità dell'anemia a seconda dei livelli di emoglobina (Hb) (1). L'anemia coinvolge una quota molto ampia di pazienti

con malattia renale cronica: tra i pazienti seguiti all'interno delle Unità Operative di Nefrologia, quelli con anemia risultano pari al 60% in Svezia (2), al 58% in Spagna (3) e al 45-62% in Italia (4,5). Questa evidenza risulta confermata dallo studio CKDopps (Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns), uno studio di coorte internazionale, prospettico, condotto in pazienti con MRC avanzata. Tale studio ha stimato come il 28-52% di 6.766 pazienti con MRC allo stadio III-V non in dialisi (Not Dialysis-Dependent, NDD), seguiti in Francia, Germania, Brasile e USA avesse valori di Hb < 12 g/dL (6). In uno studio prospettico spagnolo, condotto da Portolés et al., su 439 pazienti con MRC allo stadio 3, dopo 36 mesi di osservazione circa il 35% dei pazienti aveva sviluppato anemia (7). Secondo i dati USA del DOPPS Practice Monitor, circa l'80% dei pazienti in dialisi (Dialysis Dependent, DD) ha valori di Hb < 12 g/dL; la maggior parte di questi è in terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) (8).

Received: March 7, 2024

Accepted: June 1, 2024

Published online: September 10, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi

email: [andrea.marcellusi@uniroma2.it](mailto:andrea.marcellusi@uniroma2.it)



Numerosi studi osservazionali hanno messo in relazione la presenza di anemia con una prognosi negativa, sia in termini di progressione della MRC che di sviluppo di eventi cardiovascolari, aumentato rischio di ospedalizzazione o morte. Uno studio prospettico danese, condotto su 16.972 pazienti (di cui il 14% non risultava affetto da anemia), ha fatto emergere come, tra i pazienti NDD, il rischio di iniziare la dialisi per i pazienti con anemia severa ( $Hb < 8$  g/dL) fosse marcatamente più elevato (HR 1,91, 95% IC 1,61-2,26) rispetto ai pazienti senza anemia; inoltre, sempre rispetto ai pazienti senza anemia, i pazienti NDD avevano un rischio maggiore di ospedalizzazione per qualsiasi causa maggiore (HR 1,74, IC 95% 1,57-1,93), di mortalità per tutte le cause (HR 1,82, 95% IC 1,70-1,94) e di eventi cardiovascolari maggiori (Major Acute Cardiovascular Events, MACE) (HR 1,14, IC 95% 1,02-1,26) (9). Per i pazienti DD sono state stimate associazioni simili rispetto a quanto emerso per la popolazione NDD; in particolare, ai pazienti DD sono risultati associati un aumentato rischio di ospedalizzazione (HR 1,51, 95% IC 1,20-1,90), un aumentato rischio di morte per tutte le cause (HR 1,91, 95% IC 1,50-2,43) e un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (HR 1,16, 95% IC 0,84-1,61) rispetto ai pazienti senza anemia (9).

A livello nazionale, lo studio prospettico condotto da Minutolo et al. (10) in pazienti con MRC da lieve ad avanzata, arruolati in 40 Unità Operative di nefrologia in Italia (5,11,12), ha stimato come il 25,8% e il 12,7% dei pazienti abbia sviluppato rispettivamente anemia lieve ( $Hb < 11-12$  g/dL per le donne o  $< 11-13$  g/dL per gli uomini) e moderata ( $Hb < 11$  g/dL o necessità di terapia con ESA).

Da tale studio è emerso come, ai pazienti con anemia lieve, rispetto ai pazienti non anemici, risultino associati un rischio più elevato di MRC terminale (end stage kidney disease, ESKD) (HR=1,42, IC 95% 1,02-1,98) e un maggior rischio di morte per tutte le cause (HR=1,55, IC 95% 1,04-2,32), mentre ai pazienti con anemia moderata risultino associati un ancor più elevato rischio di ESKD (HR= 1,73 IC 95% 1,20-2,51) e un ancor più elevato rischio di morte (HR=1,83, IC 95% 1,05-3,19).

Prima della disponibilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) nella pratica clinica, i pazienti con MRC e anemia grave spesso venivano gestiti con trasfusioni di globuli rossi; tali trasfusioni risultavano però spesso associate a un elevato rischio di malattia virale e di sovraccarico di ferro (13,14). In mancanza di terapie efficaci, i pazienti venivano mantenuti severamente anemici, con conseguente scarsa qualità della vita. A oggi gli ESA, associati alla terapia marziale, rappresentano lo standard di cura per l'anemia correlata alla malattia renale cronica. Pur rappresentando una strategia terapeutica efficace, una percentuale di pazienti ha una risposta insufficiente al trattamento con ESA (iporesponsivi) e necessitano di dosaggi elevati per correggere l'anemia. Questa sottopopolazione di pazienti sembrerebbe avere un rischio aumentato di eventi cardiovascolari o trombotici, forse in relazione all'uso di ESA ad alto dosaggio (15-17).

Gli inibitori del dominio della prolil-idrossilasi (HIF-PHI) rappresentano una nuova classe di farmaci, in grado di stimolare la produzione di eritropoietina endogena, simulando

una condizione di ipossia (18). Questi farmaci, favorendo anche l'assorbimento intestinale e la mobilizzazione del ferro dal sistema reticoloendoteliale, offrono nuove opportunità di trattamento dell'anemia, specialmente nei pazienti infiammati con insufficiente risposta agli ESA (19). A differenza degli ESA, gli HIF-PHI vengono somministrati per via orale.

Roxadustat rappresenta il primo inibitore orale di HIF-PH per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a MRC in dialisi e non in dialisi ad essere stato approvato in Europa.

In Italia, roxadustat può essere prescritto dietro piano terapeutico. In particolare, per i pazienti che sono già in trattamento con ESA, tale piano terapeutico prevede 12 settimane di sospensione di un'eventuale terapia con ESA prima dell'inizio del trattamento con roxadustat, così come era previsto dai criteri di inclusione dello studio clinico di confronto di roxadustat rispetto agli ESA in pazienti incidenti al trattamento dialitico (HIMALAYAS (20)).

L'obiettivo di questo studio è valutare la sostenibilità economica da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'introduzione di roxadustat per il trattamento dei pazienti con anemia da MRC in Italia mediante la conduzione di un'analisi di impatto sul budget. Tale analisi si propone di esplorare l'impatto monetario dell'introduzione di roxadustat sul mercato, sia per la popolazione DD, sia per la popolazione NDD, fornendo una stima dei differenziali di costo tra lo scenario in cui si assume un'introduzione sul mercato di roxadustat e lo scenario in cui roxadustat non risulta presente.

## Metodi

L'analisi di impatto sul budget è stata condotta secondo la prospettiva del SSN e seguendo le Linee Guida suggerite dall'International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) (21,22).

In particolare, l'analisi è stata condotta mediante l'impiego di un modello economico sviluppato in excel tale da stimare i costi associati alla gestione e al trattamento dei pazienti con anemia correlata a MRC, sia per lo scenario in assenza di roxadustat, sia per lo scenario in cui si prevede l'introduzione di roxadustat sul mercato. In relazione alla dipendenza o meno dalla dialisi e in relazione al trattamento ricevuto (ESA o roxadustat), l'utilizzo delle risorse sanitarie da parte del paziente con anemia correlata alla MRC risulta differente; il modello economico ha tentato di registrare e valorizzare le risorse sanitarie erogate dal SSN per la cura e la gestione dei pazienti con anemia correlata a MRC in Italia, distinguendo tra pazienti NDD e pazienti DD, al fine di ottenere una stima del costo medio annuo associato alla gestione del paziente in trattamento con ESA o con roxadustat. Successivamente, tali costi medi annui, stratificati in base alla dipendenza dalla dialisi e in base al trattamento ricevuto (ESA o roxadustat), sono stati moltiplicati per il numero di pazienti NDD e DD che, in corrispondenza di ciascuno scenario e di ciascun anno di analisi, si assume siano trattati con ESA o roxadustat, al fine di ottenere un costo complessivo di gestione e trattamento dei pazienti con anemia correlata alla MRC per entrambi gli scenari di analisi. L'impatto dell'introduzione di roxadustat

sulla spesa totale sostenuta dal SSN per la gestione e il trattamento di questi pazienti viene valutato come differenziale di costo tra i due scenari.

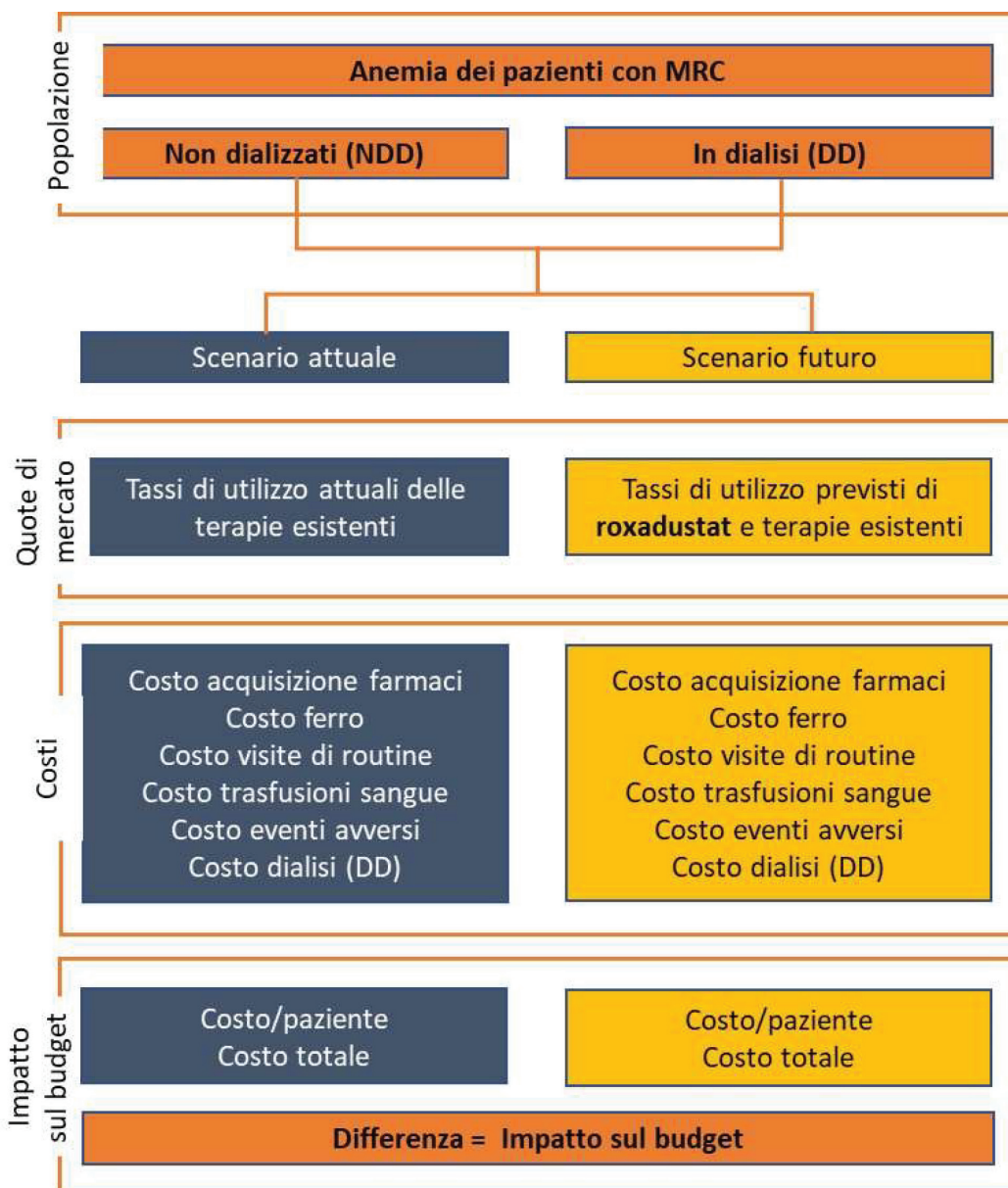
Per lo scenario senza roxadustat sono state considerate le terapie maggiormente utilizzate per il trattamento dell'anemia da MRC, quali gli ESA (epoetina alfa, darbepoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta e metossipoli-etilenglicole-epoetina beta) in concomitanza con la supplementazione del ferro sia per via orale, sia per via endovenosa o anche nessun trattamento.

L'analisi è stata condotta considerando un orizzonte temporale di 3 anni e considerando distintamente i pazienti NDD e i pazienti DD.

Nella Figura 1 è riportata la struttura del modello in forma grafica

### Popolazione eleggibile e scenari di analisi

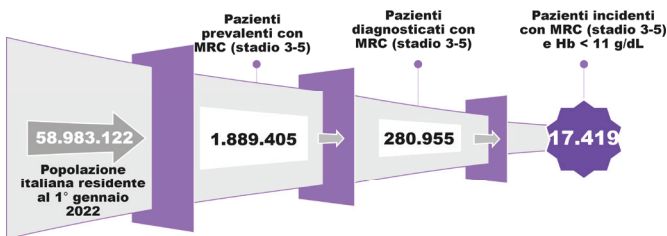
Roxadustat è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia sintomatica associata a MRC (23); il piano terapeutico di AIFA ne individua la rimborsabilità per i pazienti che presentano anemia sintomatica (Hb < 11 g/dL) e che sono naïve alla terapia con ESA oppure che non sono stati trattati con ESA nelle 12 settimane precedenti. Quest'ultimo criterio rende di fatto molto raro il cambio di trattamento da ESA a roxadustat, in quanto non viene garantita la continuità terapeutica; per questo motivo, ai soli fini della valutazione economica, si è considerata questa porzione di pazienti trascurabile e si sono considerati come eleggibili al trattamento con roxadustat esclusivamente i pazienti incidenti alla terapia per l'anemia con ESA o HIF-PHI.



**FIGURA 1** - Struttura del modello di impatto sul budget in forma grafica.



La popolazione eleggibile al trattamento con roxadustat è riportata nella Figura 2 e nella cascata epidemiologica rappresentata nella Tabella 1. In particolare, applicando alla popolazione residente in Italia al 2022 (ISTAT (24)) la stima di prevalenza della MRC allo stadio 3-5 divisa per fasce d'età come riportato nello studio CARHES (Cardiovascular risk profile in Renal patients of the Italian Health Examination Survey) (25) e in quello di Viscogliosi (26), si ottiene un numero di pazienti con MRC allo stadio 3-5 pari a circa 1,89 milioni; di questi solo una parte è correttamente diagnosticata ed è consapevole di essere affetta da MRC (18,4% se sotto gli 80 anni e 11,5% dagli 80 anni in su) (25,26), arrivando a circa 290.000 pazienti diagnosticati con MRC allo stadio 3-5. Considerando che il 6,2% di questi pazienti risulta incidente per anemia ogni anno con valori di Hb < 11 g/dL (anemia moderata), il numero di pazienti eleggibili al trattamento con roxadustat è risultato pari a 17.419 pazienti. Di questi, grazie a una rielaborazione da studi di *Real World* (27,28), è stato stimato che solo il 3% dei pazienti incidenti per anemia è sottoposto a dialisi, pari a 523 pazienti eleggibili, mentre i restanti 16.896 sono in terapia conservativa.



**FIGURA 2** - Stima della popolazione eleggibile al trattamento con roxadustat.

Attualmente gli ESA e/o la supplementazione marziale rappresentano lo standard di cura dei pazienti affetti da anemia da MRC.

Nella Tabella 2 sono riportate le percentuali di utilizzo delle diverse molecole di ESA in commercio in Italia durante i tre anni di analisi per lo scenario attuale, quindi senza la presenza di roxadustat sul mercato, e per lo scenario in cui se ne assume l'introduzione. In particolare, per entrambi gli scenari, su parere del clinico esperto coinvolto nello sviluppo dell'analisi economica, è stato considerato che il 5% della popolazione eleggibile in realtà non venga trattata per cause esterne (p. es., accesso e inerzia alle cure, comorbilità...). All'interno di ciascuno scenario, la popolazione eleggibile è stata suddivisa in due sottopopolazioni, vale a dire la popolazione di pazienti NDD e la popolazione di pazienti DD.

È stato assunto che, nello scenario in cui si prevede l'introduzione di roxadustat sul mercato, il numero di pazienti trattati con roxadustat sia crescente nel corso degli anni in analisi, fino ad arrivare a una quota di pazienti trattata con roxadustat al terzo anno pari al 57%. Le quote di pazienti trattati con roxadustat in corrispondenza di ciascun anno di analisi sono state stimate a partire da dati di mercato basati su una popolazione estremamente selezionata (solo pazienti incidenti) rispetto al totale degli eleggibili. Per questo motivo, soprattutto la quota di pazienti trattata con roxadustat al terzo anno di analisi risulta piuttosto elevata.

Con riferimento alla popolazione NDD si è considerato un numero di pazienti trattati con roxadustat pari a 1.690, 5.576 e 9.631 pazienti rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno dalla sua introduzione, mentre, con riferimento alla popolazione DD, si è assunto un numero di pazienti trattati con roxadustat pari a 52, 173 e 298 pazienti rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi.

**Parametri di costo**

All'interno dell'analisi sono stati considerati il costo di acquisizione e somministrazione dei trattamenti in analisi e del ferro per via endovenosa e per via orale, delle visite di routine, delle trasfusioni di sangue, della gestione degli eventi avversi e della dialisi.

**TABELLA 1** - Cascata epidemiologica per la stima della popolazione eleggibile al trattamento con roxadustat

Età	Popolazione residente (24)	Prevalenza MRC 3-5	Pazienti diagnosticati	Riferimento	Pazienti incidenti anemia moderata	Riferimento
0-17	9.199.286	0%	-	Ipotesi	6,2%	Minutolo 2022 (10)
18-34	10.345.102	0%	-			
35-49	11.866.537	0,44%	18,4%	De Nicola 2015 (Studio CARHES) (25)		
50-59	9.491.081	0,51%				
60-69	7.552.764	2,74%				
70-79	6.019.935	10,22%				
80+	4.508.417	21,44%	11,5%	Viscogliosi 2018 (26)		
<b>Totale</b>	<b>58.983.122</b>	<b>1.889.405</b>	<b>280.955</b>		<b>17.419</b>	





**TABELLA 2** - Distribuzione dei pazienti NDD e DD tra i trattamenti in analisi per scenario

Scenario senza roxadustat	Pazienti NDD (27)			Pazienti DD (28)		
	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Roxadustat	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Non in terapia	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Epoetina alfa	34,6%	34,6%	34,6%	31,8%	31,8%	31,8%
Darbepoetina alfa	33,4%	33,4%	33,4%	30,0%	30,0%	30,0%
Epoetina beta	6,4%	6,4%	6,4%	12,6%	12,6%	12,6%
Epoetina zeta	14,1%	14,1%	14,1%	16,3%	16,3%	16,3%
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	6,5%	6,5%	6,5%	4,3%	4,3%	4,3%
Scenario con roxadustat	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 1	Anno 2	Anno 3
Roxadustat	10,0%	33,0%	57,0%	10,0%	33,0%	57,0%
Non in terapia	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
Epoetina alfa	30,9%	22,5%	13,8%	28,4%	20,7%	12,7%
Darbepoetina alfa	29,9%	21,8%	13,4%	26,9%	19,6%	12,0%
Epoetina beta	5,7%	4,2%	2,6%	11,3%	8,2%	5,0%
Epoetina zeta	12,6%	9,2%	5,6%	14,6%	10,7%	6,5%
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	5,8%	4,2%	2,6%	3,8%	2,8%	1,7%

Il costo di acquisizione dei trattamenti è stato stimato combinando il prezzo dei singoli farmaci (Tab. 3) con il rispettivo dosaggio medio rilevato da studi clinici o da analisi di dati Real World (Tab. 4).

Il costo del ferro per via endovenosa nei pazienti con MRC non dializzati tiene conto anche del personale e del materiale impiegato durante la somministrazione in ospedale.

Per il costo di acquisizione del farmaco è stato considerato il prezzo ex-factory al netto dei due sconti obbligatori del 5% per il caso-base. Come scelta conservativa, per gli ESA per i quali sono disponibili i biosimilari, solo i prezzi di questi ultimi sono stati considerati nell'analisi.

Gli ESA necessitano della catena del freddo per il trasporto e la corretta conservazione. Un'indagine condotta da Purcom Procurement ha identificato uno spreco medio del 14% per questo tipo di farmaco, dovuto all'interruzione della catena del freddo; tale spreco è stato considerato nel modello economico. Per roxadustat non è stato preso in considerazione alcun tipo di spreco, dato che la composizione farmaceutica è stabile a temperatura ambiente

e non necessita quindi di condizioni particolari per la sua conservazione.

Con riferimento al costo relativo alla supplementazione di ferro, all'interno dell'analisi sono stati considerati sia il costo del ferro orale, sia il costo del ferro somministrato per via endovenosa. Le frequenze e i costi di acquisizione del ferro sono riportati nella Tabella 5. In particolare, mediante il supporto di clinici esperti nel campo della MRC, è stato assunto che il 25% e l'8,5% rispettivamente dei pazienti NDD e DD assumano ferro orale. Con riferimento al consumo di ferro per via endovenosa, per la popolazione NDD dello studio DOLOMITES (29), è risultato che il 6,2% dei pazienti in trattamento con roxadustat e il 12,7% dei pazienti in trattamento con ESA consumano mediamente ferro per via endovenosa rispettivamente per 34,7 mg/mese e 69,6 mg/mese. Per i pazienti DD, all'interno dello studio HIMALAYAS non risulta presente l'informazione circa la proporzione di pazienti DD in trattamento con roxadustat ed ESA che utilizza il ferro per via endovenosa. Al fine di acquisire tale informazione, sono state effettuate delle assunzioni a partire dal consumo medio

**TABELLA 3** - Formulazione e prezzo dei trattamenti in analisi

Molecola	Prodotto	Confezione	Prezzo	Riferimento
Roxadustat	Evrenzo	12 tab da 70 mg	€ 246,68	Gazzetta Ufficiale n.48 del 25/02/2023 (43)
Epoetina alfa	Binocrit	6 siringhe 4.000 UI	€ 204,48	Farmadati (44)
Darbepoetina alfa	Aranesp	1 siringa 30 mcg	€ 58,73	Farmadati (44)
Epoetina beta	Neorecormon	6 siringhe 4.000 UI	€ 206,88	Farmadati (44)
Epoetina zeta	Retacrit	6 siringhe 4.000 UI	€ 204,24	Farmadati (44)
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	Mircera	1 siringa 75 mcg	€ 152,30	Farmadati (44)

TABELLA 4 - Posologia e costo annuo dei trattamenti in analisi

Popolazione NDD			
Molecola	Posologia media	Costo annuo	Fonte posologia
Roxadustat	218,2 mg somministrati ogni settimana	€ 3.344	Studio DOLOMITES (29)
Epoetina alfa	3.950 UI somministrati 13 volte al mese	€ 5.985	Studio RW CAPRI (27)
Darbepoetina alfa	35 mg somministrati 4 volte al mese	€ 3.749	Studio DOLOMITES (29)
Epoetina beta	2.308 UI somministrati 13 volte al mese	€ 3.538	Studio RW CAPRI (27)
Epoetina zeta	3.462 UI somministrati 13 volte al mese	€ 5.239	Studio RW CAPRI (27)
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	96 mg somministrati una volta al mese	€ 2.667	Studio RW CAPRI (27)
Popolazione DD			
Molecola	Posologia media	Costo annuo	Fonte posologia
Roxadustat	276,2 mg somministrati ogni settimana	€ 4.232	Pooled analysis on DD patients (45)
Epoetina alfa	2.662 UI somministrati 13 volte al mese	€ 4.034	Pooled analysis on DD patients (45)
Darbepoetina alfa	31,6 mg somministrati 4 volte al mese	€ 3.385	Studio PYRENEES (46)
Epoetina beta	2.588 UI somministrati 13 volte al mese	€ 3.967	RCP – NEORECORMON (47)
Epoetina zeta	2.662 UI somministrati 13 volte al mese	€ 4.029	Ipotesi: uguale a epoetina alfa
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	84 mg somministrati una volta al mese	€ 2.333	RCP – MIRCERA (48)

TABELLA 5 - Costi di acquisizione del ferro e frequenze di utilizzo

Popolazione NDD			
Costo ferro	Roxadustat	ESA	Fonte
Costo annuo ferro orale	€ 41,0	€ 41,0	Rielaborazione da informazioni sottostanti e Farmadati (44)
Costo annuo ferro per via endovenosa	€ 7,6	€ 31,1	Rielaborazione da informazioni sottostanti e Farmadati (44)
Utilizzo ferro orale	Roxadustat	ESA	Fonte
Quota di pazienti utilizzatori	25%	25%	Roxadustat: Expert opinion ESA: RIKAS study (32)
Posologia	85 mg al giorno		
Utilizzo ferro per via endovenosa	Roxadustat	ESA	Fonte
Quota di pazienti utilizzatori	6,2%	12,7%	Studio DOLOMITES (29)
Dose mensile (annuale) ferro, calcolata solo per pazienti utilizzatori di ferro	34,74 mg (416,88 mg)	69,59 mg (835,08 mg)	Studio DOLOMITES (29)
Quota ferro carbossimaltoso	99%	99%	Expert opinion
Quota ferro saccarato	0%	0%	
Quota ferro gluconato	1%	1%	
Posologia ferro carbossimaltoso e frequenza media	500 mg somministrati 0,83 volte l'anno	500 mg somministrati 1,67 volte l'anno	Rielaborazione da Studio DOLOMITES (29)
Posologia ferro saccarato e frequenza media	200 mg somministrati 2,08 volte l'anno	200 mg somministrati 4,18 volte l'anno	
Posologia ferro gluconato e frequenza media	62,5 mg somministrati 6,67 volte l'anno	62,5 mg somministrati 13,36 volte l'anno	
Popolazione DD			
Costo ferro	Roxadustat	ESA	Fonte
Costo annuo ferro orale	€ 15,4	€ 15,4	Rielaborazione da informazioni sottostanti e Farmadati (44)
Costo annuo ferro per via endovenosa	€ 182,6	€ 278,4	Rielaborazione da informazioni sottostanti e Farmadati (44)

Popolazione NDD			
Utilizzo ferro orale	Roxadustat	ESA	Fonte
Quota di pazienti utilizzatori	9%	9%	Roxadustat: Expert opinion
Posologia	94 mg al giorno		ESA: RIKAS study (32)
Utilizzo ferro per via endovenosa	Roxadustat	ESA	Fonte
Quota di pazienti utilizzatori	46,5%	70,9%	Rielaborazione e ipotesi da studio HIMALAYAS
Dose mensile (annuale) ferro, calcolata solo su pazienti utilizzatori di ferro	125 mg (1.500 mg)	125 mg (1.500 mg)	Rielaborazione e ipotesi da studio HIMALAYAS
Quota ferro carbossimaltosio	95%	95%	Expert opinion
Quota ferro saccarato	0%	0%	
Quota ferro gluconato	5%	5%	
Posologia ferro carbossimaltosio e frequenza media	500 mg somministrati 3 volte l'anno	500 mg somministrati 3 volte l'anno	Rielaborazione e ipotesi da studio HIMALAYAS
Posologia ferro saccarato e frequenza media	200 mg somministrati 7,5 volte l'anno	200 mg somministrati 7,5 volte l'anno	
Posologia ferro gluconato e frequenza media	62,5 mg somministrati 24 volte l'anno	62,5 mg somministrati 24 volte l'anno	

e mediano mensile di ferro per via endovenosa osservato per i pazienti in trattamento con roxadustat (media = 58,2 mg; mediana = 0 mg) ed ESA (media = 88,7 mg; mediana = 42,9 mg) all'interno dello studio clinico HIMALAYAS; in particolare, sapendo che nel braccio roxadustat meno del 50% dei pazienti utilizzava ferro per via endovenosa (mediana nulla) e che nel braccio ESA più del 50% dei pazienti utilizzava ferro per via endovenosa (mediana non nulla) e assumendo per i pazienti che effettivamente assumono ferro per via endovenosa un consumo medio mensile di ferro pari ad almeno il doppio di quello osservato all'interno dello studio clinico e riferito a tutti i pazienti (a prescindere dal fatto che assumano ferro per via endovenosa o meno), il consumo medio annuo di ferro per via endovenosa tra i pazienti in trattamento con roxadustat ed ESA che effettivamente ricevono ferro per via endovenosa risulterebbe rispettivamente pari a 1.395,4 mg (dose media annua pari a 697,7 mg × 2) e pari a 2.128,1 mg (dose media annua pari a 1.064,1 mg × 2). A questo punto, assumendo un consumo medio annuo di ferro per via endovenosa per tutti i pazienti che effettivamente ricevono ferro pari a circa 1.500 mg (dunque senza effettuare alcuna distinzione di dosaggio tra i pazienti in trattamento con roxadustat ed ESA), risulterebbe che circa il 46,5% dei pazienti in trattamento con roxadustat (697,7 mg/1.500 mg) e che circa il 70,9% dei pazienti in trattamento con ESA (1.064,1 mg/1.500 mg) assumono ferro per via endovenosa.

Il costo di acquisizione del ferro somministrato per via endovenosa è stato stimato considerando tre tipologie di ferro per via endovenosa (ferro carbossimaltosio, saccarato e gluconato); tale costo è stato dunque stimato come costo ponderato per le quote di mercato associate a ciascun trattamento. Mediante le informazioni riportate nella Tabella 4 è stato possibile stimare un costo annuo per la supplementazione di ferro orale (ferro solfato) pari a € 41,0 e pari a € 15,4

rispettivamente per il paziente NDD e DD, mentre il costo annuo associato alla supplementazione del ferro per via endovenosa è risultato pari a € 7,6 e a € 31,1 per il paziente NDD rispettivamente in trattamento con roxadustat e con ESA e pari a € 182,6 e a € 278,4 per il paziente DD rispettivamente in trattamento con roxadustat ed ESA. I costi annui stimati per il ferro somministrato per via endovenosa comprendono anche il costo di somministrazione; tale costo è stato stimato attraverso le tariffe nazionali relative alla specialistica ambulatoriale (codici 99.14.1 – Infusione di immunoglobuline per via endovenosa; 99.24.1 – Infusione di sostanze ormonali) (30) ed è stato considerato solamente per i pazienti NDD in quanto per i pazienti DD è stato assunto che il ferro per via endovenosa venga somministrato durante la dialisi, per cui tale costo risulta già coperto dal costo associato alla dialisi.

Nella Tabella 6 sono riportati le frequenze di utilizzo e i costi associati alle visite di routine, alle trasfusioni di sangue, alla gestione degli eventi avversi e alla dialisi.

Con riferimento alle visite di routine, la frequenza con cui queste vengono effettuate per i pazienti in trattamento con ESA è stata ottenuta dalla letteratura (TUNE study per i pazienti NDD (31), RIKAS study per i pazienti DD (32), mentre, per i pazienti in trattamento con roxadustat, dal momento che non si considera che il nuovo farmaco porti cambiamenti nella gestione generale del paziente, sono state assunte le stesse frequenze emerse per gli ESA; in particolare, sono state considerate cinque visite annuali per i pazienti NDD e visite mensili per i pazienti DD. Il costo unitario di una visita è stato ottenuto dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica (codice 89.7 – Visita generale) (30).

Gli eventi avversi considerati per questa analisi sono l'ictus, l'infarto del miocardio e la trombosi dell'accesso vascolare. Il costo associato alla gestione di ciascun evento avverso

**TABELLA 6** - Costi associati al monitoraggio, alla gestione degli eventi avversi e alla dialisi e frequenze di utilizzo

Costi di monitoraggio	Costo unitario		Fonte
Visita di routine	€ 20,66		Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (30)
Visita specialistica	€ 20,66		
Trasfusione di sangue	€ 25,82		
Costo dialisi	Costo annuo		Fonte
Emodialisi	€ 27.724		Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (30), Registro Dialisi e Trapianto Lazio (39)
Dialisi peritoneale	€ 18.566		
Costi di gestione degli eventi avversi	Costo per evento		Fonte
Ictus	€ 11.155		Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera (35), rapporto SDO 2019 (36), Sciattella et al. 2019 (37)
Infarto del miocardio	€ 10.568		
Trombosi dell'accesso vascolare	€ 6.479		
Utilizzo della dialisi	Quota di utilizzo		Fonte
Emodialisi	90%		Rielaborazione da Registro italiano dialisi e trapianto (39)
Dialisi peritoneale	10%		
Probabilità annua eventi avversi	Roxadustat	ESA	Fonte
Ictus	1,2%	1,2%	Theidel et al. 2013 (33)
Infarto del miocardio	2,9%	2,9%	Theidel et al. 2013 (33)
Trombosi dell'accesso vascolare	7,2%	5,2%	Lok et al. 2003 (34)
Popolazione NDD			
Frequenza monitoraggio	Roxadustat	ESA	Fonte
Visite di controllo	5	5	Roxadustat: assunto uguale a ESA ESA: TUNE study (31)
Visite specialistiche	5	5	
Quota di pazienti che effettuano trasfusioni	9,6%	11,8%	Studio DOLOMITES (29)
Frequenza annua di utilizzo delle trasfusioni	1	1	Expert opinion
Popolazione DD			
Frequenza monitoraggio	Roxadustat	ESA	Fonte
Visite di controllo	12	12	Expert opinion
Visite specialistiche	12	12	
Quota di pazienti che effettuano trasfusioni	9,6%	12,9%	Rielaborazione da studi clinici PYRENEES (46), HIMALAYAS (20), SIERRA, ROCKIES
Frequenza annua di utilizzo delle trasfusioni	1	1	Expert opinion

è stato stimato associando alle probabilità di sperimentare ciascun evento avverso ottenute dalla letteratura (33,34), il costo di gestione specifico per quell'evento avverso. Il costo unitario associato alla gestione di ciascun evento avverso è stato stimato utilizzando il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera (35), il rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero 2019 (36) e dati provenienti da studi pubblicati (37). In particolare, il costo associato alla gestione dell'ictus e il costo di gestione dell'infarto miocardico sono stati stimati considerando sia il costo dell'evento acuto, dunque il costo associato alla gestione ospedaliera dell'evento (calcolato come costo medio delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti maggiormente utilizzate per questa tipologia di evento ponderato per il numero di dimissioni effettuate in un anno), sia il costo del follow-up pari a un anno dall'evento acuto (37). Il costo di gestione della trombosi dell'accesso vascolare è stato stimato

considerando il solo costo dell'evento acuto; tale costo è stato stimato mediante la stessa metodologia adottata per l'ictus e per l'infarto miocardico.

Il costo associato alle trasfusioni è stato stimato tenendo conto della proporzione di pazienti che ricevono una trasfusione (distinguendo tra i pazienti DD e NDD in trattamento con ESA o con roxadustat) e assumendo una trasfusione all'anno per tutti i pazienti. Il costo unitario relativo alla trasfusione è stato stimato mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica (99.07.1 – Trasfusione di sangue o emocomponenti) (30).

Il costo associato alla dialisi è stato stimato assumendo una quota di pazienti che si sottopone a emodialisi pari al 90% e una quota di pazienti che si sottopone a dialisi peritoneale pari al 10% (Registro italiano dialisi e trapianto del 2019 (38)). La frequenza con cui i pazienti si sottopongono a ciascuna tipologia di dialisi è stata ottenuta dal Registro Dialisi e Trapianti

della Regione Lazio (2019) (39); in particolare sono state considerate tre e sette sedute a settimana rispettivamente per l'emodialisi e per la dialisi peritoneale. Il costo associato all'emodialisi è stato stimato ponderando le tariffe associate alle procedure 39.95.1 (Emodialisi in acetato o in bicarbonato) e 39.95.9 (Emodialisi – Emofiltrazione) per il numero di pazienti sottoposti a emodialisi registrati all'interno del Registro Dialisi e Trapianti della Regione Lazio, mentre il costo associato alla dialisi peritoneale è stato stimato ponderando le tariffe associate ai codici 54.98.1 (Dialisi peritoneale automatizzata, CCPD) e 54.98.2 (Dialisi peritoneale continua, CAPD) per il numero di pazienti sottoposti a dialisi peritoneale registrati all'interno del Registro Dialisi e Trapianti della Regione Lazio. Mediante l'impiego di queste informazioni è stato possibile stimare un costo annuo per l'emodialisi pari a € 27.724 e un costo annuo per la dialisi peritoneale pari a € 18.566.

### Analisi di sensibilità

Al fine di valutare la robustezza dei risultati a seguito della variazione del valore assoluto dei parametri all'interno del loro range di scostamento, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica. In particolare, per questa analisi, è stata assunta una variabilità del  $\pm 20\%$  in relazione a ciascun parametro incluso nel modello. I risultati derivanti da tale analisi sono mostrati attraverso il grafico tornado.

È stata inoltre condotta un'analisi di scenario per approfondire meglio la sensibilità del modello rispetto all'utilizzo di ciascuna tipologia di ferro per via endovenosa (ferro carbossimaltoso, ferro saccarato, ferro gluconato) da parte dei pazienti DD e NDD. In particolare, rispetto al caso-base che vedeva un uso quasi esclusivo del ferro carbossimaltoso, sono stati simulati i seguenti scenari alternativi: 1) tutti

i pazienti assumono solo ferro saccarato; 2) tutti i pazienti assumono solo ferro gluconato. I risultati di tale simulazione sono riportati nella Tabella 10

Infine, è stata condotta una seconda analisi di scenario che considera i prezzi gara degli ESA e alcune ipotesi di sconto confidenziale per roxadustat. Questa analisi di scenario è motivata dal fatto che i prezzi degli ESA sono fortemente influenzati dalle gare di appalto e il prezzo di aggiudicazione può risultare sensibilmente diverso da quello pubblicato in Gazzetta Ufficiale. Analogamente, è noto che sia presente uno sconto confidenziale per roxadustat, perché riportato in Gazzetta Ufficiale, con entità dello sconto non pubblica; per questo motivo, nella stessa analisi di scenario sono state valutate diverse ipotesi di sconto di roxadustat.

I prezzi gara degli ESA utilizzati per tale analisi di scenario sono riportati nella Tabella 7 e derivano da un'analisi sui prezzi medi delle gare eseguite fra ottobre 2019 e settembre 2022 e pubblicate sul portale CONSIP. Per roxadustat sono state considerate ipotesi di sconto dal 10% al 90%, con intervalli del 10%.

### Risultati

Il modello economico ha permesso di stimare un costo medio annuo per paziente NDD in trattamento con roxadustat o con ESA rispettivamente pari a € 3.941 e a € 5.307, mentre il costo medio annuo per il paziente DD in trattamento con roxadustat o con ESA è risultato rispettivamente pari a € 30.239 e a € 29.659; in particolare, con riferimento al paziente DD, circa l'80% del costo è risultato associato alla dialisi. La Tabella 8 riporta il dettaglio dei costi medi dei pazienti NDD e DD stratificati per trattamento e per singola voce di costo.

Nelle Tabelle 9 e 10 sono riportati i risultati dell'analisi di impatto sul budget nel caso base rispettivamente per la

**TABELLA 7** - Prezzi gara ESA utilizzati per analisi di scenario

Molecola	Prodotto	Confezione	Prezzo	Fonte
Epoetina alfa	Binocrit	6 siringhe 4.000 UI	€ 24,54	
Darbepoetina alfa	Aranesp	1 siringa 30 mcg	€ 35,83	
Epoetina beta	Neorecormon	6 siringhe 4.000 UI	€ 66,20	Analisi prezzi medi gara (49)
Epoetina zeta	Retacrit	6 siringhe 4.000 UI	€ 24,51	
Metossipolietilenglicole-epoetina beta	Mircera	1 siringa 75 mcg	€ 79,20	

**TABELLA 8** - Costi medi annui per paziente NDD e DD

	NDD		DD	
	Roxadustat	ESA	Roxadustat	ESA
Farmaco	€ 3.344	€ 4.695	€ 4.232	€ 3.684
Supplementazione ferro	€ 49	€ 72	€ 198	€ 294
Eventi avversi	€ 443	€ 433	€ 905	€ 776
Monitoraggio	€ 103	€ 103	€ 248	€ 248
Trasfusioni	€ 2	€ 3	€ 2	€ 3
Dialisi	€ 0	€ 0	€ 24.654	€ 24.654
Totale	€ 3.941	€ 5.307	€ 30.239	€ 29.659

TABELLA 9 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget – pazienti NDD

Anno 1	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 75.364.469	€ 73.080.548	-€ 2.283.921
Costo supplementazione di ferro	€ 1.156.650	€ 1.116.919	-€ 39.730
Costo eventi avversi	€ 6.950.120	€ 6.966.759	€ 16.640
Costo di monitoraggio	€ 3.316.178	€ 3.316.178	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 48.904	€ 47.944	-€ 960
<b>Costo totale</b>	<b>€ 86.836.320</b>	<b>€ 84.528.348</b>	<b>-€ 2.307.972</b>
Anno 2	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 75.364.469	€ 67.827.529	-€ 7.536.939
Costo supplementazione di ferro	€ 1.156.650	€ 1.025.539	-€ 131.111
Costo eventi avversi	€ 6.950.120	€ 7.005.030	€ 54.911
Costo di monitoraggio	€ 3.316.178	€ 3.316.178	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 48.904	€ 45.737	-€ 3.167
<b>Costo totale</b>	<b>€ 86.836.320</b>	<b>€ 79.220.014</b>	<b>-€ 7.616.307</b>
Anno 3	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 75.364.469	€ 62.346.119	-€ 13.018.350
Costo supplementazione di ferro	€ 1.156.650	€ 930.186	-€ 226.464
Costo eventi avversi	€ 6.950.120	€ 7.044.965	€ 94.846
Costo di monitoraggio	€ 3.316.178	€ 3.316.178	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 48.904	€ 43.434	-€ 5.471
<b>Costo totale</b>	<b>€ 86.836.320</b>	<b>€ 73.680.881</b>	<b>-€ 13.155.439</b>

TABELLA 10 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget – pazienti DD

Anno 1	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 1.859.369	€ 1.884.992	€ 25.623
Costo supplementazione di ferro	€ 145.986	€ 140.973	-€ 5.014
Costo eventi avversi	€ 385.452	€ 392.191	€ 6.739
Costo di monitoraggio	€ 246.358	€ 246.358	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 1.655	€ 1.610	-€ 45
Costo dialisi	€ 12.249.454	€ 12.249.454	€ 0
<b>Costo totale</b>	<b>€ 14.888.274</b>	<b>€ 14.915.578</b>	<b>€ 27.304</b>
Anno 2	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 1.859.369	€ 1.943.925	€ 84.557
Costo supplementazione di ferro	€ 145.986	€ 129.442	-€ 16.545
Costo eventi avversi	€ 385.452	€ 407.689	€ 22.238
Costo di monitoraggio	€ 246.358	€ 246.358	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 1.655	€ 1.508	-€ 147
Costo dialisi	€ 12.249.454	€ 12.249.454	€ 0
<b>Costo totale</b>	<b>€ 14.888.274</b>	<b>€ 14.978.376</b>	<b>€ 90.103</b>
Anno 3	Scenario senza roxadustat	Scenario con roxadustat	Impatto sul budget
Costo del farmaco	€ 1.859.369	€ 2.005.421	€ 146.053
Costo supplementazione di ferro	€ 145.986	€ 117.409	-€ 28.577
Costo eventi avversi	€ 385.452	€ 423.862	€ 38.410
Costo di monitoraggio	€ 246.358	€ 246.358	€ 0
Costo delle trasfusioni	€ 1.655	€ 1.401	-€ 254
Costo dialisi	€ 12.249.454	€ 12.249.454	€ 0
<b>Costo totale</b>	<b>€ 14.888.274</b>	<b>€ 15.043.906</b>	<b>€ 155.632</b>

popolazione NDD e DD. Con riferimento alla popolazione NDD, il modello ha stimato come, in assenza di roxadustat, la spesa annua associata alla gestione ed al trattamento dei pazienti con anemia da MRC in Italia sia pari a circa € 86,8 milioni; l'introduzione di roxadustat sul mercato comporterebbe una riduzione della spesa complessiva per il SSN di € 2,3, € 7,5 e 13,0 milioni rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di commercializzazione.

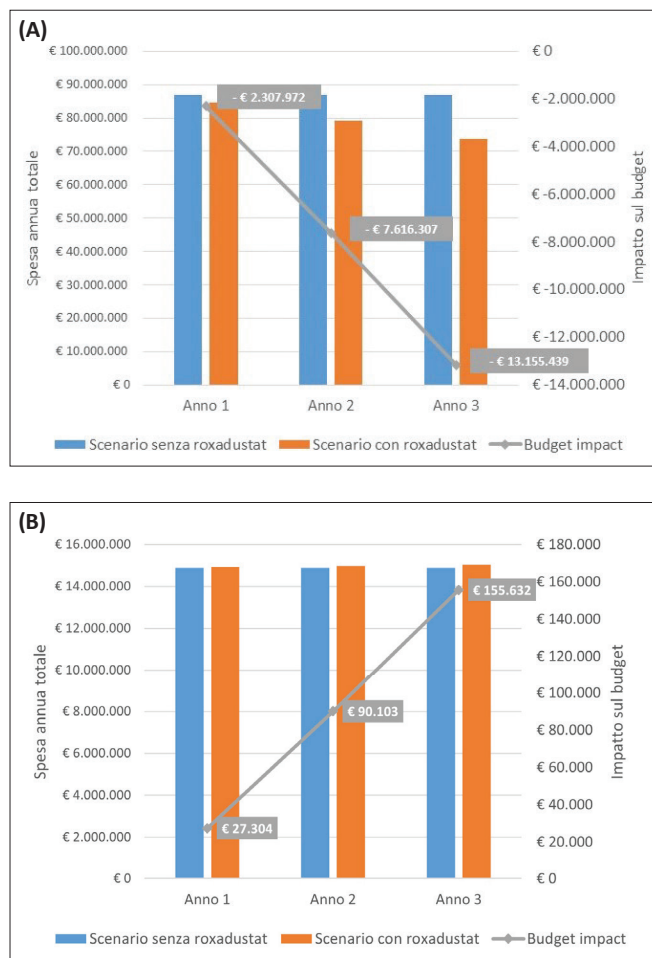
L'entità del risparmio è guidata per la maggior parte dal costo del farmaco, ma ci sono anche risparmi associati alla supplementazione del ferro (–€ 39.730, –€ 131.111 e –€ 226.464 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno) e alle trasfusioni (–€ 960, –€ 3.167 e –€ 5.471 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi). Si riscontra invece un leggero aumento della spesa dovuto alla gestione degli eventi avversi (+€ 16.640, +€ 54.911 e +€ 94.846 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi). In particolare, dagli studi clinici non risulta una differenza statisticamente significativa in termini di incidenza degli eventi avversi tra i pazienti in trattamento con roxadustat e i pazienti in trattamento con ESA; tale incremento marginale dei costi di gestione degli eventi avversi per i pazienti in trattamento con roxadustat non risulta dunque attribuibile a un rischio aumentato di eventi avversi per questi pazienti ma rappresenta bensì la mera conseguenza di un calcolo economico dipendente in gran parte dalla stima del costo dei singoli eventi avversi considerati nell'analisi.

La spesa annua sostenuta dal SSN per la gestione e il trattamento dei pazienti incidenti con anemia da MRC in dialisi è risultata pari a circa € 14,9 milioni; anche in questo caso l'introduzione di roxadustat sul mercato comporterebbe una riduzione della spesa associata alla supplementazione di ferro (–€ 5.014, –€ 16.545 e –€ 28.577 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi) e una riduzione della spesa associata alle trasfusioni (–€ 45, –€ 147 e –€ 254 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi); tali riduzioni di spesa non risultano però sufficienti a compensare l'incremento della spesa farmaceutica (+€ 25.623, +€ 84.557 e +€ 146.053 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi) e dei costi di gestione degli eventi avversi (+€ 6.739, +€ 22.238 e +€ 38.410 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi), per cui complessivamente si avrebbe un incremento della spesa totale a carico del SSN pari a circa € 27.304, € 90.103 e € 155.632 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi.

Nella Figura 3 sono riportate le stime di spesa totali per anno e scenario di analisi e le stime di impatto sul budget sia per la popolazione NDD (Fig. 3A) sia per la popolazione DD (Fig. 3B).

Il diverso impatto economico di roxadustat tra i pazienti NDD e DD deriva principalmente dal differente consumo medio di roxadustat tra le due popolazioni, così come osservato negli studi clinici (Tab. 4). Ovviamente nella pratica clinica il consumo medio di roxadustat potrebbe risultare diverso rispetto a quanto osservato negli studi clinici; l'analisi di sensibilità deterministica ha fatto emergere come, per la popolazione NDD, una riduzione del costo di roxadustat pari al 20% (dunque un consumo medio di roxadustat ridotto del 20%) comporterebbe un'ulteriore riduzione dell'impatto sul

budget a tre anni pari a circa il 49% (–€ 34,4 milioni) rispetto al caso-base (–€ 23,1 milioni), mentre, per la popolazione DD, una riduzione del costo di roxadustat pari al 20% comporterebbe una riduzione della spesa a carico del SSN a tre anni di analisi pari a –€ 169.654 (rispetto a un incremento di spesa stimato nell'analisi del caso-base pari a € 273.038) (Fig. 4). Il costo di roxadustat e il costo dell'epoetina alfa sono risultati i parametri a cui è corrisposto il maggior impatto sui risultati cumulati a tre anni, sia per i pazienti NDD (Fig. 4A) che per i pazienti DD (Fig. 4B).



**FIGURA 3** - Spesa totale per anno e scenario di analisi e impatto sul budget: popolazione NDD (3A), popolazione DD (3B).

L'analisi di scenario sui prezzi dei farmaci mostra come variano i risultati di impatto sul budget a tre anni utilizzando il prezzo di aggiudicazione gara per gli ESA e al variare dello sconto non trasparente di roxadustat (Tab. 11). Lo sconto di roxadustat non è un'informazione pubblica, per questo motivo le ipotesi di sconto coprono tutto l'arco possibile. Si nota come i risultati siano fortemente influenzati dallo sconto di roxadustat e per sconti superiori al 60% il modello prevede un risparmio complessivo per il Sistema Sanitario Nazionale. Nello specifico il punto di pareggio (impatto sul budget nullo) è stato individuato per uno sconto di roxadustat pari al 60,3%.

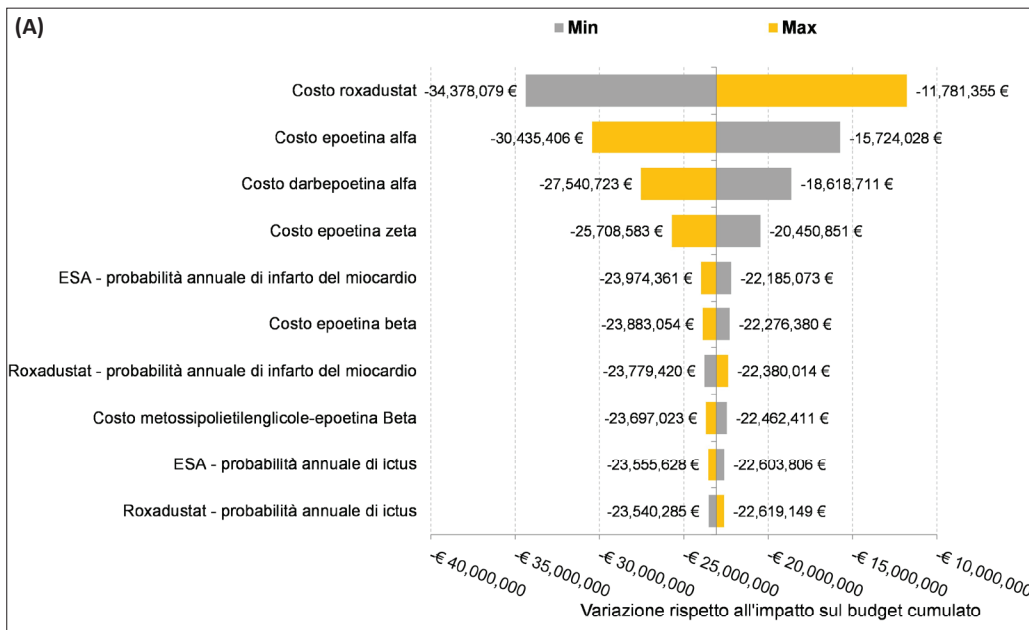


FIGURA 4 - Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica: popolazione NDD (4A), popolazione DD (4B).

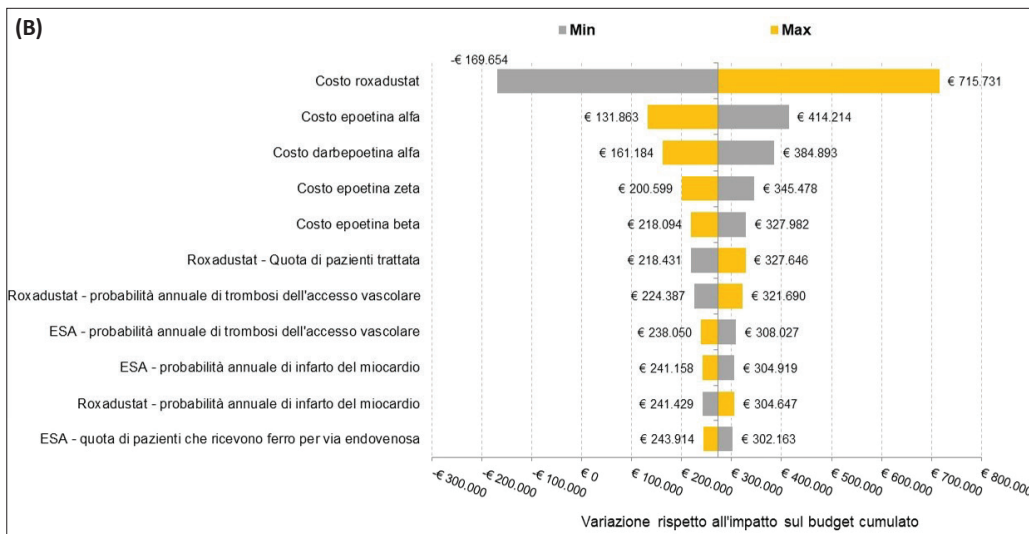


TABELLA 11 - Analisi di scenario con prezzi da gara ospedaliera per gli ESA e al variare dello sconto di roxadustat

Ipotesi sconto roxadustat	Impatto sul budget		
	NDD	DD	NDD e DD
0%	€ 33.764.167	€ 1.644.348	€ 35.408.515
10%	€ 28.114.986	€ 1.423.002	€ 29.537.988
20%	€ 22.465.805	€ 1.201.656	€ 23.667.461
30%	€ 16.816.624	€ 980.310	€ 17.796.934
40%	€ 11.167.443	€ 758.963	€ 11.926.406
50%	€ 5.518.262	€ 537.617	€ 6.055.879
60%	-€ 130.919	€ 316.271	€ 185.352
70%	-€ 5.780.100	€ 94.924	-€ 5.685.175
80%	-€ 11.429.281	-€ 126.422	-€ 11.555.702
90%	-€ 17.078.462	-€ 347.768	-€ 17.426.230

Nella Tabella 12 sono riportati i risultati dell'analisi di scenario condotta rispetto all'utilizzo delle tre tipologie di ferro per via endovenosa da parte dei pazienti DD e NDD. Assumendo un utilizzo del solo ferro saccarato o del solo ferro gluconato, i risultati dell'analisi di impatto sul budget non si discosterebbero molto dai risultati emersi per il caso-base. Infatti, le variazioni assolute sono contenute in -€ 182.821 per la popolazione NDD e in +€ 66.212 per la popolazione DD.

**Discussione**

Roxadustat rappresenta il primo della nuova classe degli inibitori di HIF-PH a essere stato approvato in Europa per il trattamento dell'anemia sintomatica associata alla MRC nell'agosto 2021. A livello nazionale, roxadustat è rimborsato da marzo 2023 e sottoposto a prescrizione con piano terapeutico. L'obiettivo di questa analisi è stato quello di valutare





**TABELLA 12** - Analisi di scenario rispetto all'utilizzo delle tre tipologie di ferro per via endovenosa

	DD			NDD		
	Caso base	Scenario 1	Scenario 2	Caso base	Scenario 1	Scenario 2
Utilizzo del ferro saccarato	0%	100%	0%	0%	100%	0%
Utilizzo del ferro carbosimaltoso	95%	0%	0%	99%	0%	0%
Utilizzo del ferro gluconato	5%	0%	100%	1%	0%	100%
Impatto sul budget cumulato a tre anni	€ 237.038	€ 252.291	€ 303.250	-€ 23.079.717	-€ 23.262.538	-€ 23.075.265
Δ vs caso-base	-	€ 15.253	€ 66.212	-	-€ 182.821	€ 4.452
(%)	-	(+6,4%)	(+29,9%)	-	(-0,8%)	(+0,01%)

l'impatto economico dell'introduzione di roxadustat rispetto alla spesa attualmente sostenuta dal SSN per la gestione e il trattamento dei pazienti con anemia da MRC. Dato l'obiettivo puramente economico dello studio, aspetti quali la valutazione degli outcome di lungo termine e la prospettiva del paziente in termini di qualità della vita, di preferenze di trattamento, di aderenza e di soddisfazione circa il trattamento ricevuto non sono stati valutati nell'ambito di questa analisi. In linea con l'obiettivo dello studio, attraverso lo sviluppo di un modello economico si è tentato di fornire una stima dei costi associati ai pazienti NDD e DD sia per lo scenario in cui roxadustat risulta assente sul mercato che per lo scenario in cui roxadustat risulta presente. In assenza di roxadustat, la spesa annua associata alla gestione e al trattamento dei pazienti con anemia da MRC in Italia per i tre anni di analisi è risultata pari a circa € 86,8 e € 14,9 milioni rispettivamente per i pazienti NDD e DD; per lo scenario in cui roxadustat risulta presente sul mercato, per i pazienti NDD tale spesa annua è risultata pari a € 84,5 milioni, a € 79,2 milioni e a € 73,7 milioni in corrispondenza del primo, del secondo e del terzo anno di analisi, mentre, per i pazienti DD, è risultata pari a € 14,9 milioni in corrispondenza del primo anno di analisi e pari a circa € 15 milioni per il secondo e il terzo anno di analisi. Il differenziale di spesa tra questi due scenari mostra come la presenza di roxadustat sul mercato potrebbe generare un risparmio della spesa a carico del SSN pari a circa € 2,3 milioni, € 7,6 milioni e € 13,2 milioni rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi per i pazienti NDD e un incremento pari a circa € 27.304, € 90.103 e € 155.632 rispettivamente al primo, al secondo e al terzo anno di analisi per i pazienti DD.

L'analisi di scenario che ha utilizzato i prezzi gara per gli ESA mostra che il risparmio per il SSN permane per sconti di roxadustat pari almeno al 60,3%.

Una recente revisione sistematica della letteratura, condotta al fine di valutare i costi e la qualità della vita associati al trattamento dell'anemia da MRC in pazienti DD, ha mostrato come ai pazienti trattati con ESA risultino associati costi inferiori e un minore utilizzo di risorse sanitarie rispetto ai pazienti non trattati con ESA (40). Tra gli studi inclusi, lo studio di Moyneur et al. (41), condotto al fine di quantificare i costi incrementali diretti e indiretti associati alla terapia con ESA in pazienti con anemia da MRC nella fase prima della dialisi, ha fatto emergere come il costo mensile per paziente trattato con ESA sia risultato inferiore rispetto

a quello stimato per il paziente non trattato con ESA, sia in termini di costi diretti (-\$ 852) che in termini di costi indiretti (-\$ 308) (analisi di regressione multivariata,  $p < 0,001$ ). Inoltre, i costi diretti stimati nei primi 6 mesi di dialisi per i pazienti in trattamento con ESA sono risultati inferiori rispetto a quelli stimati per i pazienti non in trattamento; in particolare, per il paziente trattato è stata osservata una riduzione mensile dei costi diretti pari a \$ 1.515 (analisi di regressione multivariata,  $p = 0,0267$ ).

Pur utilizzando un target di Hb diverso da quello raccomandato dalle Linee Guida internazionali, lo studio di Liu et al. (42) ha inoltre mostrato come il mancato raggiungimento di un target di Hb pari a 11 g/dL possa avere implicazioni negative dal punto di vista economico: all'aumentare del tempo trascorso con un livello di Hb < 11 g/dL aumentano le spese mediche e l'impiego di risorse sanitarie (\$ 5.461 con Hb < 11 g/dL+L a 0 mesi, \$ 6.276 con Hb < 11 g/dL+L per un periodo pari a 1-2 mesi, \$ 8.070 con Hb < 11 g/dL+L per un periodo  $\geq 3$  mesi).

La presente analisi ha mostrato come l'introduzione di roxadustat sul mercato possa generare un risparmio della spesa a carico del SSN per i pazienti con anemia da MRC; tale risparmio risulta attribuibile principalmente alla riduzione della spesa farmaceutica per i pazienti NDD e alla riduzione dei costi associati alla supplementazione del ferro e alle trasfusioni per i pazienti sia NDD che DD. È importante sottolineare che i risultati di questo studio non sono generalizzabili ad altri Paesi in quanto il numero di pazienti in trattamento e i costi considerati all'interno dell'analisi fanno riferimento al contesto nazionale e potrebbero dunque differire tra i diversi Paesi.

Dalla letteratura emerge come il mancato raggiungimento di target adeguati di Hb comporti costi superiori per la gestione dei pazienti con anemia da MRC.

Tale modello economico tenta di ripercorrere in maniera sintetica e semplificata il percorso di gestione e trattamento dei pazienti con anemia da MRC in Italia, al fine di stimare l'impatto che l'introduzione sul mercato di roxadustat avrebbe sulla spesa a carico del SSN. Tale modellizzazione, come ogni tentativo di rappresentazione sintetica della realtà, risulta caratterizzata da alcuni limiti. In primo luogo, con riferimento alla stima dei costi di acquisizione dei trattamenti in analisi, sono stati impiegati i prezzi da Gazzetta Ufficiale; per tale ragione, è stata condotta un'analisi di scenario per avvicinarsi maggiormente alla spesa reale sostenuta dal SSN per l'acquisizione dei farmaci, che ha utilizzato una stima della

media dei prezzi gara di appalto per gli ESA e diverse ipotesi di sconto non trasparente per roxadustat. Tale analisi di scenario ha a sua volta dei limiti, che derivano dalla variabilità intrinseca dei prezzi gara, poiché questi per loro natura possono variare nel tempo e nei vari territori.

Un ulteriore limite dell'analisi potrebbe riguardare la posologia considerata per l'epoetina alfa. I dati utilizzati potrebbero non rappresentare la reale pratica clinica dato che la posologia utilizzata in fase conservativa usualmente è inferiore rispetto a quella dei pazienti in dialisi e questo potrebbe generare delle distorsioni nelle stime. Tuttavia, tali stime sono state testate mediante l'analisi di sensibilità, la quale ha fatto emergere come, assumendo una riduzione del 20% della posologia dell'epoetina alfa per la popolazione in conservativa si otterrebbe una riduzione di spesa a 3 anni di analisi pari a -€ 15,7 milioni (vs -€23,1 milioni del caso-base). Viceversa, assumendo un aumento del 20% della posologia dell'epoetina alfa per la popolazione in dialisi, si otterrebbe un incremento di spesa a 3 anni di analisi pari a € 131.863 (vs € 273.038 del caso-base).

Con riferimento alla stima dei costi di gestione della malattia, all'interno dell'analisi non si è tenuto conto dei costi associati alla quota di pazienti non in trattamento; tali costi risulteranno dunque sottostimati in termini di burden economico complessivo associato alla malattia, senza però creare variazioni a livello di impatto sul budget. Inoltre, in assenza di informazioni pubblicate rispetto al contesto nazionale circa la frequenza con cui i pazienti si sottopongono all'emodialisi e alla dialisi peritoneale, all'interno del modello economico è stata utilizzata la frequenza di utilizzo settimanale riportata dal Registro Dialisi e Trapianti della Regione Lazio (39); va però sottolineato come i dati provenienti dalla Regione Lazio potrebbero non essere necessariamente rappresentativi della realtà di altre Regioni italiane. Un ulteriore limite dell'analisi consiste nelle assunzioni effettuate per i pazienti in trattamento con roxadustat laddove non fossero disponibili informazioni; in particolare, in assenza di informazioni per roxadustat circa la somministrazione del ferro orale, la quota di pazienti a cui viene somministrato il ferro orale tra i pazienti in trattamento con ESA è stata assunta anche per i pazienti in trattamento con roxadustat. Inoltre, con riferimento alla frequenza con cui i pazienti si sottopongono a visite di routine o specialistiche, per i pazienti in trattamento con roxadustat tale frequenza è stata assunta pari a quella osservata per i pazienti in trattamento con ESA. Con riferimento ai pazienti DD, la quota di pazienti in trattamento con roxadustat e con ESA che assumono ferro per via endovenosa e la dose media annua di ferro per via endovenosa assunta dai pazienti che effettivamente assumono ferro per via endovenosa, in assenza di informazioni, sono state stimate effettuando delle assunzioni a partire dai dati dello studio clinico HIMALAYAS; tali variazioni sono state testate all'interno dell'analisi di sensibilità deterministica, la quale non ha fatto emergere un impatto importante di tali stime sui risultati del modello. Infine, sempre in riferimento ai pazienti DD, non è stato possibile quantificare il numero di pazienti sottoposti a dialisi bisettimanale e si è assunto che tutti i pazienti ricevano emodialisi trisettimanale; questa assunzione influisce

sui risultati dei singoli scenari, ma in egual modo fra scenario senza e con roxadustat, e quindi non incide sui risultati di impatto sul budget.

L'utilizzo della terapia con roxadustat in pazienti iporesponsivi agli ESA e che quindi necessitano di un alto dosaggio con conseguenti alti costi per le eritropoietine potrebbe essere una scelta teoricamente vantaggiosa dal punto di vista economico. Tuttavia, i dati scientifici a supporto sono ancora solo preliminari e l'attuale piano terapeutico, impedendo il passaggio a roxadustat per i pazienti già in terapia con ESA, rende tale scenario al momento non rappresentativo del mondo reale.

Un ulteriore limite dell'analisi consiste nel fatto che, con riferimento alla dialisi, la percentuale di pazienti che iniziano la dialisi (circa il 7%) e la distribuzione dei pazienti tra coloro che effettuano l'emodialisi e la dialisi peritoneale sono state assunte uguali tra i pazienti in trattamento con roxadustat e con ESA. Inoltre, le quote di mercato potrebbero non essere rappresentative dei singoli territori regionali, in quanto queste sono state definite sulla base di fonti che descrivono il comportamento nazionale.

Infine, un ulteriore limite importante è che non esistono dati nazionali completi di epidemiologia della MRC e dell'anemia della MRC e del suo trattamento; lo stesso Registro Italiano di Dialisi e Trapianto non raccoglie i dati di tutte le Regioni.

I risultati ottenuti da questo studio risentono ovviamente dei dati di ingresso e delle assunzioni che sono state effettuate e che sono alla base del modello economico. Tuttavia, tali parametri sono stati testati tramite l'analisi di sensibilità che mostra la variazione dei risultati dell'analisi in funzione della variazione degli input.

## Conclusioni

L'anemia rappresenta una delle complicanze clinicamente più rilevanti della MRC. Il mancato trattamento o bassi livelli di Hb sono associati, oltre al peggioramento della situazione clinica del paziente, a un aumento dei costi sanitari. L'introduzione del trattamento con roxadustat comporta una riduzione della spesa associata alla supplementazione di ferro, della spesa associata alle trasfusioni e della spesa per l'acquisizione dei farmaci anti-anemici. L'analisi di scenario mostra che, anche considerando i prezzi gara per gli ESA, il risparmio per il SSN permane per sconti di roxadustat maggiori del 60,3%.

## Disclosures

**Conflict of interest:** LDV received honoraria for lectures indirectly supported by Vifor Pharma and Astellas Pharma. LDV is member of the council of the Italian Society of Nephrology. PDR is an employee of Astellas Pharma Italia SpA. CB and AM declare that they have no conflicts of interest.

**Financial support:** This study was initiated and funded by Astellas Pharma Italia SpA. No honoraria were given for the publication.

**Authors' contributions:** CB and AM: Conceptualization; Data Curation; Methodology; Formal Analysis; Investigation; Writing – Original Draft. PDR: Conceptualization; Resources; Funding acquisition; Writing – review & editing. LDV: Resources; Validation; Writing – review & editing.



## Bibliografia

1. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). [Online](#) (Accessed March 2024)
2. Mennini FS. M.A., Viti R, Bini C, Maffei P, Pivonello R, Analisi di impatto di budget di pasireotide in pazienti con acromegalia nella prospettiva del Sistema Sanitario Nazionale. IN PUBBLICAZIONE; 2016.
3. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, et al; Investigadores del Estudio Micas I. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrologia*. 2014;34(2):189-198. [PubMed](#)
4. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al; SIN-TABLE CDK Study Group. Prevalence and prognosis of mild anemia in non-dialysis chronic kidney disease: a prospective cohort study in outpatient renal clinics. *Am J Nephrol*. 2010;32(6):533-540. [CrossRef PubMed](#)
5. Minutolo R, Locatelli F, Gallieni M, et al; REport of COmorbidities in non-Dialysis Renal Disease Population in Italy (RECORD-IT) Study Group. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(12):3035-3045. [CrossRef PubMed](#)
6. Wong MMY, Tu C, Li Y, et al; CKDopps Investigators. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 2019;13(4):613-624. [CrossRef PubMed](#)
7. Portolés J, Gorris JL, Rubio E, et al; NADIR-3 Study Group. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013;14(2):2. [CrossRef PubMed](#)
8. DOPPS Practice Monitor-Hemodialysis DPM. [Online](#). (Accessed March 2024)
9. Toft G, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, et al. Anemia and clinical outcomes in patients with non-dialysis dependent or dialysis dependent severe chronic kidney disease: a Danish population-based study. *J Nephrol*. 2020;33(1):147-156. [CrossRef PubMed](#)
10. Minutolo R, Provenzano M, Chiodini P, et al; Collaborative Study Group on the Conservative Treatment of CKD of the Italian Society of Nephrology. New-onset anemia and associated risk of ESKD and death in non-dialysis CKD patients: a multicohort observational study. *Clin Kidney J*. 2022;15(6):1120-1128. [CrossRef PubMed](#)
11. De Nicola L, Chiodini P, Zoccali C, et al; SIN-TABLE CKD Study Group. Prognosis of CKD patients receiving outpatient nephrology care in Italy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2421-2428. [CrossRef PubMed](#)
12. Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, et al. Effect of a low- versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(6):1052-1061. [CrossRef PubMed](#)
13. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):157-163. doi: [CrossRef PubMed](#)
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279-335. [Online](#) (Accessed March 2024)
15. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008;74(6):791-798. [CrossRef PubMed](#)
16. Bae MN, Kim SH, Kim YO, et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0143348. [CrossRef PubMed](#)
17. Fujii H, Hamano T, Tsuchiya K, et al; PARAMOUNT Study Investigators. Not baseline but time-dependent erythropoiesis-stimulating agent responsiveness predicts cardiovascular disease in hemodialysis patients receiving epoetin beta pegol: A multicenter prospective PARAMOUNT-HD Study. *Int J Cardiol*. 2023;375:110-118. [CrossRef PubMed](#)
18. Locatelli F, et al. Il trattamento dell'anemia del paziente con malattia renale cronica: dopo un viaggio lungo oltre 30 anni quali evidenze supportano la scelta motivata di un ESA? *G Ital Nefrol*. 2020;4(5).
19. Locatelli F, Del Vecchio L. Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxyl Domain Inhibitors: From Theoretical Superiority to Clinical Noninferiority Compared with Current ESAs? *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(11):1966-1979. [CrossRef PubMed](#)
20. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1717-1730. [CrossRef PubMed](#)
21. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-347. [CrossRef PubMed](#)
22. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17(1):5-14. [CrossRef PubMed](#)
23. European Medicines Agency (EMA). RCP Roxadustat. [Online](#). (Accessed March 2024)
24. ISTAT. Popolazione residente per sesso, età e stato civile al 1° Gennaio 2022. [Online](#). (Accessed March 2024)
25. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al; ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):806-814. [CrossRef PubMed](#)
26. Viscogliosi G, De Nicola L, Vanuzzo D, Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C; HES Research Group. Mild to moderate chronic kidney disease and functional disability in community-dwelling older adults. The Cardiovascular risk profile in Renal patients of the Italian Health Examination Survey (CARHES) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;80:46-52. [CrossRef PubMed](#)
27. The CAPRI study: CKD Anemia Prevalence, Incidence, treatment patterns and healthcare resource utilization in non dialysis patients in Italy. A retrospective study of electronic medical records. 2021.(Astellas Data on File)
28. Real World Analysis on administrative database – Anemia in dialysis dependent CKD patients. 2021.(Astellas Data on File)
29. Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(9):1616-1628. [CrossRef PubMed](#)
30. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#). (Accessed March 2024)
31. Fliser D, Mata Lorenzo M, Houghton K, et al. Real-Life Anemia Management Among Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease in Three European Countries. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2023;16:115-129. [CrossRef PubMed](#)
32. Cases A, Sánchez EGA, Cadeddu G, Lorenzo MM. Epidemiology and treatment of renal anaemia in Spain: RIKAS retrospective



- study. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2023;43(5):562-574. [CrossRef PubMed](#)
33. Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(6):447-458. [CrossRef PubMed](#)
  34. Lok CE, Bhole C, Croxford R, Richardson RM. Reducing vascular access morbidity: a comparative trial of two vascular access monitoring strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(6):1174-1180. [CrossRef PubMed](#)
  35. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. [Online](#). (Accessed March 2024)
  36. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2019. [Online](#). (Accessed March 2024)
  37. Sciattella P, et al. Rehospitalization due to subsequent cardiovascular events in secondary prevention patients treated with lipid lowering therapies in Italy. Poster PCV84. 2019; [Online](#). (Accessed March 2024)
  38. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto. Report 2017. [Online](#). (Accessed March 2024)
  39. Dipartimento di Epidemiologia Lazio. Registro Dialisi e Trapianto Lazio. Rapporto 2019. [Online](#). (Accessed March 2024)
  40. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayr WC, et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ*. 2019;22(6):593-604. [CrossRef PubMed](#)
  41. Moynour E, Bookhart BK, Mody SH, Fournier AA, Mallett D, Duh MS. The economic impact of pre-dialysis epoetin alpha on health care and work loss costs in chronic kidney disease: an employer's perspective. *Dis Manag*. 2008;11(1):49-58. [CrossRef PubMed](#)
  42. Liu J, Guo H, Gilbertson D, Foley R, Collins A. Associations of anemia persistency with medical expenditures in Medicare ESRD patients on dialysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5(4):319-330. [CrossRef PubMed](#)
  43. Gazzetta Ufficiale n.48 del 25/02/2023. [Online](#). (Accessed March 2024)
  44. Farmadati. Last Access Date: 30/09/2023. [Online](#).
  45. Roxadustat Vs ESAs in Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: pooled analysis of four Phase 3 studies. 2021. (Astellas Data on File)
  46. Csiky B, Schömig M, Esposito C, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther*. 2021;38(10):5361-5380. [CrossRef PubMed](#)
  47. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto NeoRecormon. [Online](#). (Accessed March 2024)
  48. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle caratteristiche del prodotto Mircera. [Online](#). (Accessed March 2024)
  49. Analisi prezzi medi gare ospedaliere su dato IHS (Information Hospital Service).(Astellas Data on File)

# Drug utilization and medication adherence for the treatment of psoriatic arthritis: an Italian study

Fiorenzo Santoleri<sup>1</sup>, Paolo Abrate<sup>2</sup>, Laura Pestrin<sup>3</sup>, Enrico Pasut<sup>4</sup>, Germana Modesti<sup>4</sup>, Felice Musicco<sup>5</sup>, Chiara Fulgenzio<sup>5</sup>, Eva Zuzolo<sup>5</sup>, Gabriella Pieri<sup>6</sup>, Martina Roperti<sup>6</sup>, Pietro Gazzola<sup>6</sup>, Marco Gambera<sup>7</sup>, Isabella Martignoni<sup>7</sup>, Valentina Montresor<sup>7</sup>, Francesca Guarino<sup>8</sup>, Laura Grossi<sup>8</sup>, Letizia Di Fabio<sup>9</sup>, Cristina Roberti<sup>9</sup>, Concetta Spoltore<sup>10</sup>, Gabriella Tinari<sup>11</sup>, Stefania De Rosa<sup>12</sup>, Romina Giannini<sup>12</sup>, Roberto Langella<sup>13</sup>, Grazia Mingolla<sup>14</sup>, Mariantonietta Piccoli<sup>14</sup>, Alberto Costantini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pescara General Hospital, Pescara - Italy

<sup>2</sup>Hospital Pharmacy of Ivrea, ASL TO4, Ivrea - Italy

<sup>3</sup>Hospital Pharmacy of Corato, Local Health Unit of Bari, Bari - Italy

<sup>4</sup>Service of Pharmacy, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale (ASUFC), Udine - Italy

<sup>5</sup>San Gallicano Dermatological Institute – IRCCS, Rome - Italy

<sup>6</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan - Italy

<sup>7</sup>“Ospedale P. Pederzoli” Casa di Cura Privata S.p.A. Peschiera del Garda - Italy

<sup>8</sup>Chieti General Hospital, Chieti - Italy

<sup>9</sup>Vasto General Hospital, Vasto - Italy

<sup>10</sup>Lanciano General Hospital, Lanciano - Italy

<sup>11</sup>Ortona General Hospital, Ortona - Italy

<sup>12</sup>Pharmacy Department ASL BAT, Bari-Andria-Trani - Italy

<sup>13</sup>Pharmacy Department, Agency for Health Protection (ATS) of Milan, Milan - Italy

<sup>14</sup>Brindisi General Hospital, Brindisi - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** This study aims to evaluate the persistence, treatment adherence and drug cost associated with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (b/tsDMARDs) in the management of psoriatic arthritis (PsA) in Italy, with a focus on biosimilar drugs.

**Methods:** This was a retrospective observational study involving eight hospital pharmacies, between January 2017 and December 2020, on naïve patients with at least one b/tsDMARD dispensation indicated for PsA. Patients were followed up for 12 months and persistence and adherence were evaluated by proportion of days covered (PDC). The originator and biosimilar for adalimumab and etanercept were compared. Furthermore, the real annual cost per patient based on adherence to therapy was calculated.

**Results:** Patients initiating b/tsDMARDs for PsA had a mean persistence of 263 days and 48.6% remained persistent for 1 year. Adherent patients (PDC  $\geq$  0.8) were 47.6% for the overall population. Similar persistence and adherence were observed between patients treated with the adalimumab originator and its biosimilar, while patients treated with the etanercept originator showed lower persistence and adherence compared to those treated with its biosimilar (mean persistence: 222 vs. 267 days, patient persistent at 1 year: 29.4% vs. 51.5%, mean PDC: 0.53 vs. 0.70, adherent patients: 23.5% vs. 51.5%). The average annual drug cost ranged from €8,724 (etanercept) to €14,783 (ustekinumab), with an annual saving of more than €2,500 by using biosimilars.

**Conclusion:** Poor adherence to medications contributes to suboptimal clinical outcomes. The comparison between biosimilar and originator offers further evidence in support of the biosimilar to optimizing resources in healthcare.

**Keywords:** Adherence, bDMARDs, Biosimilar, Persistence, Psoriatic arthritis

Received: July 15, 2024

Accepted: September 9, 2024

Published online: October 9, 2024

Corresponding author:

Fiorenzo Santoleri

email: [fiorenzosantoleri@icloud.com](mailto:fiorenzosantoleri@icloud.com)

## Introduction

Psoriatic arthritis (PsA) is a complex and debilitating chronic inflammatory systemic disease that combines articular and periarticular manifestations with extra-musculoskeletal manifestations (1). PsA has an incidence that ranges approximately from 3.6 to 7.2 per 100,000 person years and a prevalence of



approximately 1 to 2 per 1000 in the general population (2-4). Although PsA has a low prevalence in the general population, it is often associated with psoriasis; the estimates of the prevalence of PsA among patients with psoriasis range from 14 to 41 per 100 (5-7).

PsA symptoms, as well as comorbidities, can have a profound impact on patients' quality of life and may even shorten their life expectancy. An early diagnosis, a thorough assessment of the disease and a suitable treatment are the pillars to guarantee the best outcome for patients with PsA (8).

Over the past two decades, treatment options for PsA have expanded considerably with the introduction of several new biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (b/tsDMARDs). Not only tumor necrosis factor inhibitors (TNFis; adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab and infliximab) but also interleukin (IL)-17A inhibitors (ixekizumab and secukinumab), IL-12/23 inhibitors (ustekinumab), IL-23 inhibitors (guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab), Janus kinase inhibitors (JAKis; tofacitinib and upadacitinib), cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 blockade (abatacept), phosphodiesterase 4 inhibitors (apremilast) and, most recently, a IL-17A/IL-17F inhibitor (bimekizumab) are now recommended for PsA when conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) fail to control disease or are not tolerated (9-11)

The World Health Organization (WHO) considers adherence to treatment as taking medication according to the prescribed dosage and with persistence over time (12). Therapeutic adherence is a key component of the management of chronic diseases and is of fundamental importance for the success of the therapeutic regimen through improvement of patient's health outcomes and reduction of health-care costs (13). Conversely, poor medication adherence can significantly increase the risk of treatment failure, worsen patient health outcomes and generate additional financial burden (14). In the treatment of PsA, adherence is crucial and continuous monitoring of the drug's use, in terms of implementation and persistence to therapy, can help health-care professionals and patients to achieve greater awareness and improve the benefits and outcomes.

The introduction of the biosimilars for adalimumab and etanercept, which promise overlap in terms of efficacy and safety compared to the originators with significantly lower costs, has changed the landscape of bDMARDs (15). In this regard, being able to provide real-world data comparing originators and biosimilars through drug utilization studies could help understand the real impact of biosimilars and, consequently, increase their use in clinical practice.

The aim of this study was to evaluate the persistence, treatment adherence and drug cost associated with b/tsDMARDs in the management of PsA in Italy by conducting a retrospective observational study with a focus on biosimilar drugs.

## Methods

A retrospective observational cohort study involving eight hospital pharmacies distributed in five regions of Italy (Piemonte, Lombardia, Lazio, Abruzzo and Puglia) was

conducted. This study evaluated the use of b/tsDMARDs for the treatment of PsA. Since patients obtain these medications from the hospital pharmacy based on a specialist's prescription, the data from hospital pharmacies can be used to study therapeutic continuity. For this study, treatment plans were used to identify patients and the PsA indication, while administrative databases were used to collect information on drug dispensations from hospital pharmacies. Only drugs administered subcutaneously and orally were considered, since patients are assumed to be adherent to drugs administered intravenously. Data collection ranged from January 2017 to December 2020 and information on patients' demographics, therapeutic indication, drug dispensed, quantity, dosage and date of dispensation was collected. The study followed the approval by the pertinent ethical committees and competent authorities, in accordance with all the regulations in force and regulatory requirements.

All patients with at least one b/tsDMARD dispensation with indication for PsA between 1 January 2018 and 31 December 2019 were included and the date of the first drug dispensation during this period constituted the index date. The study was performed on naïve patients, who were defined as patients without any b/tsDMARDs in the year preceding the index date. Only patients at least 18 years of age on the index date were considered.

Patients were followed up for 12 months from the index date (follow-up period) for outcome evaluation and patients with only one prescription during the follow-up were excluded from the analysis. This follow-up period was selected based on the duration commonly used in similar published studies. The duration of the medication supplied was determined based on the quantity of pills, syringes and packages and by considering the prescribed dosage recorded in the therapeutic plan and, if not available, the standard posology. Furthermore, a 60-day permissible gap between two successive drug dispensations was considered to define the discontinuation of therapy, that is, therapy was considered discontinued if no refill of the index drug within 60 days was collected after the previous days' supply was exhausted (16).

Persistence was defined as the number of days of continuous therapy from index date until one of the following events: therapy discontinuation, switch to a different treatment or end of the follow-up, whichever occurred first. Stockpiling of drugs was not allowed in the calculation of days of supply (renewal of a prescription during the days of supply of the first prescription set the days of supply of the first prescription to zero).

To evaluate adherence to the treatment, proportion of days covered (PDC) was calculated as the number of days in which a patient had access to the medication (number of days covered by prescriptions) divided by the number of days of the follow-up period regardless of discontinuation, that is, 365 days. To identify patients who were adherent to their medication, those with PDC  $\geq$  80% were classified as adherent, as conventionally reported (17).

Furthermore, an additional analysis was conducted to evaluate the comparison between the originator and the biosimilar drugs for adalimumab and etanercept. In this analysis, new patients in treatment with the originator and biosimilar



drug were followed from the index date until therapy discontinuation, switch to a different treatment, also including the respective originator or biosimilar, or end of the follow-up. The aim of this analysis was to compare the persistence and adherence data of patients treated with adalimumab and etanercept, comparing patients treated with the originator vs. patients treated with the biosimilar. The same methodologies and statistical analyses utilized for the main analysis were used for this analysis.

Finally, a cost analysis considering only the cost of the drug was carried out accounting the ex-factory costs of the drugs updated in November 2023 and calculating the real annual cost per patient based on the actual adherence to therapy. The mean annual cost was calculated considering only patients who were persistent at 1 year and adhered to the treatment ( $PDC \geq 0.8$ ).

### Statistical analysis

The baseline characteristics were assessed using descriptive statistics. Continuous variables were summarized using means and standard deviations (SDs) or medians and interquartile ranges (IQRs), while categorical variables were presented using absolute and relative frequencies. Mean persistence in days, proportion of patients who were persistent at 1 year, mean PDC and proportion of patients adhering to treatment ( $PDC \geq 0.8$ ) were also calculated. The time to discontinuation (persistence) was modeled using Cox proportional hazards regression models and the adherence to treatment ( $PDC \geq 0.80$ ) using logistic regression model. The covariates used in those models included age, gender and treatment. Adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CIs) were reported for the logistic regression model while adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI were reported for the Cox regression model. All the analyses were performed using SAS® software, version 9.4.

### Results

A total of 685 patients initiated treatment with b/tsDMARDs during 2018-2019. In particular, 25.7% patients were treated with adalimumab, 19.7% with etanercept, 19.3% with apremilast, 17.2% with secukinumab (Tab. 1). Six patients who initiated treatment with ixekizumab, 5 with infliximab and 1 with abatacept were excluded from the analysis due to the insufficient number of patients, while in the period considered no patient started the treatment with other b/tsDMARDs not previously mentioned.

Overall, 62.3% patients were female, and the median age of the population was 55 years. Demographic characteristics were quite similar among the groups, with a slightly higher proportion of females and younger patients observed in the certolizumab group (Tab. 1).

The mean persistence period was 263 days and approximately half of the population (48.6%) remained persistent at 1 year (Tab. 2). Time to discontinuation was similar between groups and ranged from 255 days (secukinumab) to 271 days (golimumab). Patients who were persistent at 1 year ranged from 42.9% (ustekinumab) to 58.6% (golimumab). Overall, the mean PDC was 0.68 and adherent patients ( $PDC \geq 0.8$ ) were 326 (47.6%) (Tab. 2). The prescribed dose was missing on 13.9% of the data.

The results of the Cox proportional hazard regression analysis, assessing the factors associated with the time to discontinuation, and of the logistic regression analysis revealing the factors associated with adherence to treatment are reported in Table 3. Male patients were significantly associated with a longer time to discontinuation compared to females (HR 0.76,  $p = 0.020$ ), while patients treated with apremilast were more likely to be adherent in comparison with patients treated with secukinumab (OR 1.98,  $p = 0.009$ ).

The results of the additional analysis performed on adalimumab and etanercept aimed at studying the differences

**TABLE 1** - Baseline patient characteristics stratified by treatment

	Adalimumab n = 176 (25.7%)	Apremilast n = 132 (19.3%)	Certolizumab n = 60 (8.8%)	Etanercept n = 135 (19.7%)	Golimumab n = 29 (4.2%)	Secukinumab n = 118 (17.2%)	Ustekinumab n = 35 (5.1%)	Overall n = 685
<b>Sex, n (%)</b>								
Female	108 (61.4)	81 (61.4)	52 (86.7)	77 (57.0)	15 (51.7)	70 (59.3)	24 (68.6)	427 (62.3)
Male	68 (38.6)	51 (38.6)	8 (13.3)	58 (43.0)	14 (48.3)	48 (40.7)	11 (31.4)	258 (37.7)
<b>Age (in years), median (IQR)</b>	52 (44.5,59)	59 (49.5,65)	48 (35.5,60)	56 (46,63)	54 (49,59)	55 (47,61)	56 (50,62)	55 (46,62)
<b>Age distribution, n (%)</b>								
≤40 years	23 (13.1)	8 (6.1)	25 (41.7)	17 (12.6)	3 (10.3)	16 (13.6)	2 (5.7)	94 (13.7)
>40 and ≤50 years	52 (29.6)	27 (20.5)	6 (10.0)	28 (20.7)	5 (17.2)	23 (19.5)	7 (20.0)	148 (21.6)
>50 and ≤60 years	65 (36.9)	44 (33.3)	17 (28.3)	43 (31.9)	16 (55.2)	47 (39.8)	17 (48.6)	249 (36.4)
>60 and ≤70 years	26 (14.8)	34 (25.8)	9 (15.0)	34 (25.2)	4 (13.8)	20 (17.0)	7 (20.0)	134 (19.6)
>70 years	10 (5.7)	19 (14.4)	3 (5.0)	13 (9.6)	1 (3.5)	12 (10.2)	2 (5.7)	60 (8.8)

IQR = interquartile range.

**TABLE 2** - Persistence and adherence levels to treatment

	<b>Adalimumab</b> n = 176 (25.7%)	<b>Apremilast</b> n = 132 (19.3%)	<b>Certolizumab</b> n = 60 (8.8%)	<b>Etanercept</b> n = 135 (19.7%)	<b>Golimumab</b> n = 29 (4.2%)	<b>Secukinumab</b> n = 118 (17.2%)	<b>Ustekinumab</b> n = 35 (5.1%)	<b>Overall</b> n = 685
<b>Persistence (in days), mean (SD)</b>	267 (115.0)	264 (122.9)	268 (103.8)	258 (118.5)	271 (122.0)	255 (119.0)	264 (111.5)	263 (116.7)
<b>Patients persistent at 1 year, n (%)</b>								
No	86 (48.9)	62 (47.0)	33 (55.0)	74 (54.8)	12 (41.4)	65 (55.1)	20 (57.1)	352 (51.4)
Yes	90 (51.1)	70 (53.0)	27 (45.0)	61 (45.2)	17 (58.6)	53 (44.9)	15 (42.9)	333 (48.6)
<b>PDC, mean (SD)</b>	0.69 (0.31)	0.70 (0.33)	0.73 (0.27)	0.67 (0.31)	0.69 (0.31)	0.62 (0.30)	0.74 (0.29)	0.68 (0.31)
<b>Adherent patients (PDC ≥ 0.8), n (%)</b>								
No	90 (51.1)	59 (44.7)	32 (53.3)	74 (54.8)	15 (51.7)	72 (61.0)	17 (48.6)	359 (52.4)
Yes	86 (48.9)	73 (55.3)	28 (46.7)	61 (45.2)	14 (48.3)	46 (39.0)	18 (51.4)	326 (47.6)

PDC = proportion of days covered; SD = standard deviation.

**TABLE 3** - Time to discontinuation and adherence to treatment (PDC ≥ 0.80) modeling

	<b>Time to discontinuation</b>		<b>Adherence to treatment (PDC ≥ 0.8)</b>	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
Male vs. female	0.76 (0.61-0.96)	<b>0.020</b>	1.12 (0.81-1.54)	0.486
Age distribution (reference: >70 years)				
≤40 years	0.87 (0.56-1.35)	0.527	1.39 (0.70-2.75)	0.344
41 to ≤50 years	0.82 (0.55-1.24)	0.347	1.61 (0.86-2.99)	0.135
51 to ≤60 years	0.74 (0.51-1.09)	0.123	1.66 (0.92-2.98)	0.092
61 to ≤70 years	0.92 (0.61-1.38)	0.678	1.55 (0.83-2.90)	0.173
Treatment (reference: secukinumab)				
adalimumab	0.84 (0.61-1.17)	0.301	1.47 (0.91-2.37)	0.113
apremilast	0.81 (0.57-1.15)	0.239	1.98 (1.19-3.29)	<b>0.009</b>
certolizumab	0.87 (0.56-1.34)	0.526	1.44 (0.75-2.77)	0.268
etanercept	0.98 (0.70-1.36)	0.889	1.29 (0.78-2.14)	0.321
golimumab	0.74 (0.40-1.37)	0.335	1.39 (0.61-3.16)	0.430
ustekinumab	0.97 (0.59-1.60)	0.898	1.62 (0.76-3.48)	0.213

CI = confidence interval; PDC = proportion of days covered.

p-Values <0.05 were considered statistically significant and are presented in bold.

between patients taking biosimilar and originator drugs, are shown in Table 4.

Demographic characteristics were comparable between groups. A slightly higher percentage of females were found in the originator adalimumab group compared to the biosimilar group. Similar persistence and adherence findings were observed between patients treated with the adalimumab originator and its biosimilar, while patients treated with the etanercept originator showed lower persistence and adherence compared to those treated with etanercept biosimilar

(mean persistence: 222 vs. 267 days, adherent patients: 23.5% vs. 51.5%) (Tab. 4). After adjusting for age and gender, patients initiating adalimumab biosimilar had similar time to discontinuation and similar adherence compared to those initiating the adalimumab originator (Tab. 5). Conversely, patients initiating the etanercept biosimilar had longer time to discontinuation and higher adherence compared to those initiating the etanercept originator. Furthermore, male patients were more likely to have had longer time to discontinuation than female patients (Tab. 5).



**TABLE 4** - Additional analysis on biosimilars and originators of adalimumab and etanercept

	Adalimumab		Etanercept	
	Biosimilar n = 83 (48.0%)	Originator n = 90 (52.0%)	Biosimilar n = 101 (74.8%)	Originator n = 34 (25.2%)
<b>Sex, n (%)</b>				
Female	47 (56.6)	59 (65.6)	57 (56.4)	20 (58.8)
Male	36 (43.4)	31 (34.4)	44 (43.6)	14 (41.2)
<b>Age (in years), median (IQR)</b>	54 (44,60)	52 (45,57)	55 (46,62)	59.5 (48,64)
<b>Age distribution, n (%)</b>				
≤40 years	10 (12.1)	12 (13.3)	12 (11.9)	5 (14.7)
>40 and ≤50 years	24 (28.9)	27 (30.0)	24 (23.8)	4 (11.8)
>50 and ≤60 years	31 (37.4)	34 (37.8)	32 (31.7)	11 (32.4)
>60 and ≤70 years	13 (15.7)	13 (14.4)	26 (25.7)	8 (23.5)
>70 years	5 (6.0)	4 (4.4)	7 (6.9)	6 (17.7)
<b>Persistence (in days), mean (SD)</b>	255 (123.6)	264 (113.2)	267 (117.4)	222 (119.6)
<b>Patients persistent at 1 year, n (%)</b>				
No	41 (49.4)	46 (51.1)	49 (48.5)	24 (70.6)
Yes	42 (50.6)	44 (48.9)	52 (51.5)	10 (29.4)
<b>PDC, mean (SD)</b>	0.65 (0.33)	0.69 (0.30)	0.70 (0.32)	0.53 (0.29)
<b>Adherent patients (PDC ≥ 0.8), n (%)</b>				
No	47 (56.6)	46 (51.1)	49 (48.5)	26 (76.5)
Yes	36 (43.4)	44 (48.9)	52 (51.5)	8 (23.5)

IQR = interquartile range; PDC = proportion of days covered; SD = standard deviation.

**TABLE 5** - Time to discontinuation and adherence to treatment (PDC ≥ 0.80) modeling for additional analysis

	Time to discontinuation		Adherence to treatment (PDC ≥ 0.8)	
	Hazard ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
<b>Adalimumab</b>				
Male vs, female	1.13 (0.72-1.78)	0.598	0.68 (0.35-1.31)	0.252
Age distribution (reference: >70 years)				
≤40 years	1.27 (0.33-4.82)	0.726	1.49 (0.30-7.35)	0.622
41 to ≤50 years	2.43 (0.74-7.99)	0.144	0.46 (0.11-1.95)	0.291
51 to ≤60 years	1.82 (0.56-5.95)	0.321	0.71 (0.17-2.91)	0.632
61 to ≤70 years	2.16 (0.62-7.53)	0.227	0.64 (0.14-2.97)	0.569
Biosimilar vs. originator	1.00 (0.65-1.53)	0.991	0.82 (0.44-1.52)	0.533
<b>Etanercept</b>				
Male vs. female	0.59 (0.36-0.96)	<b>0.034</b>	1.92 (0.92-4.00)	0.082
Age distribution (reference: >70 years)				
≤40 years	0.96 (0.38-2.40)	0.922	0.91 (0.19-4.30)	0.905
41 to ≤50 years	0.83 (0.34-2.04)	0.680	1.40 (0.34-5.82)	0.640
51 to ≤60 years	0.84 (0.37-1.91)	0.671	0.96 (0.25-3.72)	0.957
61 to ≤70 years	0.81 (0.35-1.90)	0.632	1.11 (0.28-4.37)	0.883
Biosimilar vs. originator	0.59 (0.36-0.98)	<b>0.043</b>	3.35 (1.35-8.33)	<b>0.009</b>

CI = confidence interval; PDC = proportion of days covered.  
p-Values <0.05 were considered statistically significant and are presented in bold.

The mean annual costs calculated on patients persistent at 1 year and adherent to treatment varied from €8,724 (etanercept) to €14,783 (ustekinumab) and are represented in Table 6. Adalimumab and etanercept biosimilars showed an annual saving of more than €2,500 in comparison to their originators (Tab. 6).

**TABLE 6** - Cost analysis

	N	Annual cost (in euro), mean (SD)
Adalimumab	80	11,957 (2,540)
Apremilast	66	10,862 (2,956)
Certolizumab	26	13,560 (1,485)
Etanercept	55	8,724 (1,125)
Golimumab	14	14,097 (1,625)
Secukinumab	40	13,243 (2,479)
Ustekinumab	15	14,783 (1,593)
<b>Additional analysis</b>		
Adalimumab biosimilar	36	10,242 (1,416)
Adalimumab originator	40	12,874 (1,264)
Etanercept biosimilar	50	8,405 (770)
Etanercept originator	7	11,184 (984)

SD = standard deviation.

## Discussion

Adherence to treatment has a significant impact on the patient's quality of life and it is associated with morbidity, mortality and healthcare spending. This study found that patients initiating a treatment with b/tsDMARDs for PsA had a mean persistence of 263 days and approximately half of the population (48.6%) remained persistent at 1 year, showing similar persistence between treatments. Similarly, low adherence to treatment was observed: the average PDC was 0.68 and adherent patients (PDC  $\geq$  0.8) were 47.6% of the overall population, with a greater likelihood of adhering to treatment for patients treated with apremilast, compared to patients treated with secukinumab (OR 1.98,  $p = 0.009$ ).

A major review on treatment adherence and persistence rates in patients with autoimmune rheumatic diseases showed that both adherence and persistence rates varied widely between studies, ranging between 9.3% and 94% and 23% and 80%, respectively (18). The type of the rheumatic disease, as well as the diversity of the definitions and methods used to assess persistence and adherence contributed to differences in findings.

Although persistence and adherence rates reported in the literature vary widely depending on the study and definition used, our findings were consistent with previously published studies on b/tsDMARD use in PsA, which reported persistence rates ranging from 43.6% to 67% (19-26) and the proportion of highly adherent patients (i.e., PDC  $\geq$  0.80) from 25% to 63.9% (19,27,28) over 12 months of treatment.

As in other chronic conditions, persistence and adherence to treatment are an important part of the therapy and the impact of low adherence can influence the effectiveness of the treatment and lead to suboptimal clinical results (18,29).

The demographic characteristics of the population and the distribution of the use of biologics were in line with those observed in previous studies conducted on PsA patients in Italy (26,30,31). Our study showed that male patients were significantly associated with a longer time to discontinuation compared to female patients (HR 0.76,  $p = 0.020$ ). The lower persistence of women compared to men is confirmed by the largest study that specifically investigated the effect of sex on treatment persistence in PsA in real-world settings (32). These results therefore suggest that on the one hand there is a need for all operators involved to pay greater attention toward the female gender and on the other hand female PsA patients tended to have more disease activity, worse function and higher disease burden compared to men (33,34).

The biosimilars are expected to provide similar standard care at lower costs, thus facilitating better access to treatment and perhaps earlier treatment during the disease course (35,36). Similar persistence and adherence findings were observed between patients treated with the adalimumab originator and the adalimumab biosimilar, while patients treated with the etanercept originator showed lower persistence and adherence compared to those treated with its biosimilar. This is concordant with two recent studies focused on the initiation of treatment with both adalimumab and etanercept, which demonstrated a longer treatment retention at 1 year in favor of etanercept biosimilar in comparison with etanercept originator, while no differences were found between the adalimumab originator and its biosimilars (37,38). Since the reasons for discontinuation were not collected in our study, a lower persistence rate may be related to the patient's profile or lack of response to treatment, possibly including adverse events, and to a non-medical switch to, for example, the corresponding biosimilar. Switching from the originator adalimumab and etanercept to a currently approved biosimilar has been shown to have no significant impact on safety, immunogenicity or efficacy (39-42). In Italy, the Italian Medicines Agency (AIFA) has stated that biosimilar medicines meet rigorous quality, safety and efficacy standards that are entirely identical to those applied to biological medicines, and considers biosimilars interchangeable with the corresponding original reference products, both for naïve patients and for patients already undergoing treatment (43,44). For biosimilars bDMARDs to be integrated into clinical practice and to maximize cost savings with these drugs, all prescribers and patients must be aware of the consistent efficacy and safety of biosimilars compared to reference biologics.

Finally, our study findings revealed that the average annual drug cost ranged from €8,724 (etanercept) to €14,783 (ustekinumab), with an annual saving of more than €2,500 by using biosimilars compared to their originators. These treatment costs reflect patient adherence to therapy and are in line with previous studies that estimated the cost of biologics in naïve PsA patients in Italy to be €12,606 and in France €10,166 (31,45). In Italy, the average annual healthcare costs

for the management of PsA patients treated with bDMARDs were estimated to range from €12,622 to €14,342 per year, from €9,727 (certolizumab) to €14,994 (ustekinumab) (31,46-48). Although this cost analysis only considers the cost of the drug without evaluating a broader context including all healthcare resource consumption, the cost of the biologic drug DMARD plays a fundamental role in the total cost of treating patients with PsA. Finally, the savings associated with the use of the biosimilar drug highlighted in the present study supports that the availability of biosimilars has the potential to significantly reduce drug spending, thus improving access to biologic therapies (28,49,50).

However, the present study also has some limitations, typical of observational studies performed on retrospective data. A prospective design of the study would have allowed for a more thorough qualitative assessment. Firstly, exposure to treatment is based on the drugs dispensed by pharmacies and, even if the dosage indicated by the doctor was collected, there is no information on the actual use of drugs by patients. Furthermore, patients make regular visits with clinicians and subsequently collect b/tsDMARDs, consequently each interaction with a doctor with subsequent dispensing by the hospital pharmacy could be a motivational boost toward better drug use behavior. Second, details on treatment response, side effects and reasons for nonadherence or gaps in treatment were not available. Therefore, it was not possible to determine whether the discontinuation of treatment was intentional and appropriate, for example, due to adverse effects or loss of efficacy. Third, these data lack patient clinical details and information related to the severity of the disease and symptoms, thus making the study unable to control for confounding variables due to the missing of information. Finally, as with all data analyses, coding errors, misclassification and omissions could affect the results.

## Conclusions

From the drug utilization analysis conducted, it emerges that the majority of PsA patients who initiate treatment with b/tsDMARDs in Italy discontinued their treatment before 12 months and were classified as not adherent. These data, therefore, represent a warning for the management of patients suffering from PsA since adherence to medications is deeply connected to clinical benefits. First, patient education is key in improving compliance, but the role in improving patients' adherence and enabling the full benefits of the current therapies played by healthcare professionals such as doctors, pharmacists and nurses is equally important.

The comparison between biosimilars and originators has offered further evidence in support of the biosimilar, leading to an increase in its prescription and use, not only as an economic opportunity but also as an ethical choice in terms of optimizing resources in healthcare. To ensure optimal integration of biosimilars into PsA clinical practice and to realize full cost savings from these drugs, physicians must be aware that communicating to their patients that the efficacy and safety of biosimilars are comparable to those of their originators, is the key to long-term success.

## Acknowledgments

Editorial support was provided by Claudio Ripellino of Health Publishing and Services Srl. This unconditional support was funded by Sandoz in accordance with Good Publication Practice guidelines.

All authors conceived the study, collected and analyzed the data, wrote and edited the manuscript. All authors approved the final version for submission.

## Disclosures

**Conflict of interest:** Enrico Pasut declares consultancy for Biogen in 2020. All other authors declare no conflicts of interest.

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

**Data availability statement:** The data that support the findings of this study are available from the authors upon reasonable request.

**Authors contribution:** FS: conceptualization and design of the study; all authors: data collection and analysis, drafting and editing the manuscript. All authors have reviewed and approved this final version for submission.

## References

1. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):65-70. [CrossRef PubMed](#)
2. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-568. [CrossRef PubMed](#)
3. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361-366. [CrossRef PubMed](#)
4. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-2457. [CrossRef PubMed](#)
5. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1373-1378. [CrossRef PubMed](#)
6. Khraishi M, Chouela E, Bejar M, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in a cohort of patients with psoriasis seen in a dermatology practice. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(2):122-127. [CrossRef PubMed](#)
7. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735. [CrossRef PubMed](#)
8. D'Angelo S, Atzeni F, Benucci M, et al. Management of psoriatic arthritis: a consensus opinion by expert rheumatologists. *Front Med (Lausanne)*. [CrossRef PubMed](#)
9. Harrison SR, Aung Din BNR, Marzo-Ortega H, Helliwell PS. Recent advances in the management of psoriatic arthritis: practical considerations. *Pol Arch Intern Med*. 2024;134(1):16639; Epub ahead of print. [CrossRef PubMed](#)
10. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712. [CrossRef PubMed](#)
11. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA treatment recommendations: 2021 update. *J Rheumatol*. 2022;49(6)(suppl 1):52-54. [CrossRef PubMed](#)
12. Chaudri NA. Adherence to long-term therapies evidence for action. *Ann Saudi Med*. 2004;24(3):221-222. [CrossRef](#)
13. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):44. [CrossRef PubMed](#)



14. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1483-1503. [CrossRef PubMed](#)
15. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. *RMD Open*. 2019;5(1):e000900. [CrossRef PubMed](#)
16. Yeaw J, Benner JS, Walt JG, Sian S, Smith DB. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(9):728-740. [CrossRef PubMed](#)
17. Prieto-Merino D, Mulick A, Armstrong C, et al. Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. *J Pharm Policy Pract*. 2021;14(1):113. [CrossRef PubMed](#)
18. Anghel LA, Farcaş AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1151-1166. [CrossRef PubMed](#)
19. Oelke KR, Chambenoit O, Majhoo AQ, Gray S, Higgins K, Hur P. Persistence and adherence of biologics in US patients with psoriatic arthritis: analyses from a claims database. *J Comp Eff Res*. 2019;8(8):607-621. [CrossRef PubMed](#)
20. Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Palmer JB, Hur P. Treatment patterns among patients with psoriatic arthritis treated with a biologic in the United States: descriptive analyses from an administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):623-631; Epub ahead of print. [CrossRef PubMed](#)
21. Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Adv Ther*. 2012;29(8):664-674. [CrossRef PubMed](#)
22. Zhang HF, Gauthier G, Hiscock R, Curtis JR. Treatment patterns in psoriatic arthritis patients newly initiated on oral nonbiologic or biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):420. [CrossRef PubMed](#)
23. Zhu B, Edson-Heredia E, Gatz JL, Guo J, Shuler CL. Treatment patterns and health care costs for patients with psoriatic arthritis on biologic therapy: a retrospective cohort study. *Clin Ther*. 2013;35(9):1376-1385. [CrossRef PubMed](#)
24. Chastek B, White J, Van Voorhis D, Tang D, Stolshek BS. A retrospective cohort study comparing utilization and costs of biologic therapies and JAK inhibitor therapy across four common inflammatory indications in adult US managed care patients. *Adv Ther*. 2016;33(4):626-642. [CrossRef PubMed](#)
25. Sewerin P, Borchert K, Meise D, Schneider M, Mahlich J. Real-world treatment persistence with biologic disease-modifying antirheumatic drugs among German patients with psoriatic arthritis – a retrospective database study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):483-497. [CrossRef PubMed](#)
26. Perrone V, Losi S, Filippi E, Sangiorgi D, Degli Esposti L. Pattern of drug use in patients with psoriatic arthritis in Italy: study in a real-world setting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(4):721-727. [CrossRef PubMed](#)
27. Rosenberg V, Chodick G, Xue Z, Faccin F, Amital H. Real-world data of adherence and drug survival of biologics in treatment-naïve and treatment-experienced adult patients with rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2023;40(10):4504-4522. [CrossRef PubMed](#)
28. Murage MJ, Princic N, Park J, et al. Treatment patterns and health care costs among patients with psoriatic arthritis treated with biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022;28(2):206-217. [CrossRef PubMed](#)
29. Menditto E, Cahir C, Malo S, et al. Persistence as a robust indicator of medication adherence-related quality and performance. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4872. Published 2021 May 3. [CrossRef](#)
30. Perrone V, Losi S, Filippi E, et al. Analysis of the pharmacoutilization of biological drugs in psoriatic arthritis patients: a real-world retrospective study among an Italian population. *Rheumatol Ther*. 2022;9(3):875-890. [CrossRef PubMed](#)
31. Esposti LD, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Analysis of drug utilization and health care resource consumption in patients with psoriasis and psoriatic arthritis before and after treatment with biological therapies. *Biologics*. 2018;12:151-158. [CrossRef PubMed](#)
32. Pina Vegas L, Penso L, Sbidian E, Claudepierre P. Influence of sex on the persistence of different classes of targeted therapies for psoriatic arthritis: a cohort study of 14 778 patients from the French health insurance database (SNDS). *RMD Open*. 2023;9(4):e003570. [CrossRef PubMed](#)
33. Lubrano E, Scriffignano S, Fatica M, et al. Psoriatic arthritis in males and females: differences and similarities. *Rheumatol Ther*. 2023;10(3):589-599. [CrossRef PubMed](#)
34. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):578-582. [CrossRef PubMed](#)
35. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165-174. [CrossRef PubMed](#)
36. Fleischmann R. Editorial: the American College of Rheumatology white paper on biosimilars: it isn't all white – there is some gray and black. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):323-325. [CrossRef PubMed](#)
37. Larid G, Baudens G, Dandurand A, et al. Differential retention of adalimumab and etanercept biosimilars compared to originator treatments: results of a retrospective French multicenter study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:989514. [CrossRef PubMed](#)
38. Di Giuseppe D, Lindstrom U, Bower H, et al. Comparison of treatment retention of originator vs biosimilar products in clinical rheumatology practice in Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3596-3605. [CrossRef PubMed](#)
39. van Adrichem RCS, Voorneveld HJE, Waverijn GJ, Kok MR, Bisoendial RJ. The non-medical switch from reference adalimumab to biosimilar adalimumab is highly successful in a large cohort of patients with stable inflammatory rheumatic joint diseases: a real-life observational study. *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):1109-1118. [CrossRef PubMed](#)
40. Blauvelt A, Leonardi CL, Gaylis N, et al. Treatment with SDZ-ADL, an adalimumab biosimilar, in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis: results of patient-reported outcome measures from two phase III studies (ADMYRA and ADACCESS). *BioDrugs*. 2021;35(2):229-238. [CrossRef PubMed](#)
41. Schmalzing M, Kellner H, Askari A, et al. Real-world effectiveness and safety of SDZ ETN, an etanercept biosimilar, in patients with rheumatic diseases: final results from multi-country COMPACT study. *Adv Ther*. 2024 Jan;41(1):315-330. [CrossRef PubMed](#)
42. Pinto AS, Cunha MM, Pinheiro F, et al. Effectiveness and safety of original and biosimilar etanercept (Enbrel® vs Benepali®) in bDMARD-naïve patients in a real-world cohort of Portugal. *ARP Rheumatol*. 2022 Apr-Jun;1(2):109-116. English. [PubMed](#)



43. Agenzia Italiana del Farmaco. Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari 27 Marzo 2018. [Online](#). Accessed July 2024.
44. Addis A. Biosimilari: l'Agenzia Italiana del Farmaco prende posizione [Biosimilars: Italian Medicines Agency takes position.]. *Recenti Prog Med*. 2018 Apr;109(4):214-215. Italian. [CrossRef PubMed](#).
45. Belhassen M, Tubach F, Hudry C, et al. Impact of persistence with tumour necrosis factor inhibitors on healthcare resource utilization and costs in chronic inflammatory joint diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(1):163-177. [CrossRef PubMed](#)
46. Zagni E, Frassi M, Mariano GP, et al. A real-world economic analysis of biologic therapies for psoriatic arthritis in Italy: results of the CHRONOS observational longitudinal study. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1537. [CrossRef PubMed](#)
47. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Therapeutic strategies utilization and resource consumption in patients treated for psoriatic arthritis: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:187-194. Published 2019 Jan 22. [CrossRef](#)
48. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, et al. Treatment pattern analysis and health-care resource consumption on patients with psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis treated with biological drugs in a northern Italian region. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:509-521. [CrossRef PubMed](#)
49. Car E, Vulto AG, Houdenhoven MV, Huys I, Simoens S. Biosimilar competition in European markets of TNF-alpha inhibitors: a comparative analysis of pricing, market share and utilization trends. *Front Pharmacol*. 2023;14:1151764. Published 2023 Apr 21. [CrossRef](#)
50. Rojas-Giménez M, Mena-Vázquez N, Romero-Barco CM, et al. Effectiveness, safety and economic analysis of Benepali in clinical practice. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(10):588-594. [CrossRef PubMed](#)

# 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](mailto: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**

	(€)	%
<b>Visite</b>		
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 €	
<b>Ospedalizzazioni</b>		
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 €	
<b>Day hospital</b>		
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**

<b>Costi indiretti</b>				
		<b>Ore lavorative</b>		
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		
<b>Perdita di produttività in termini di giornate di lavoro perse</b>				
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%
<b>Totale</b>	<b>16.462,98 €</b>	

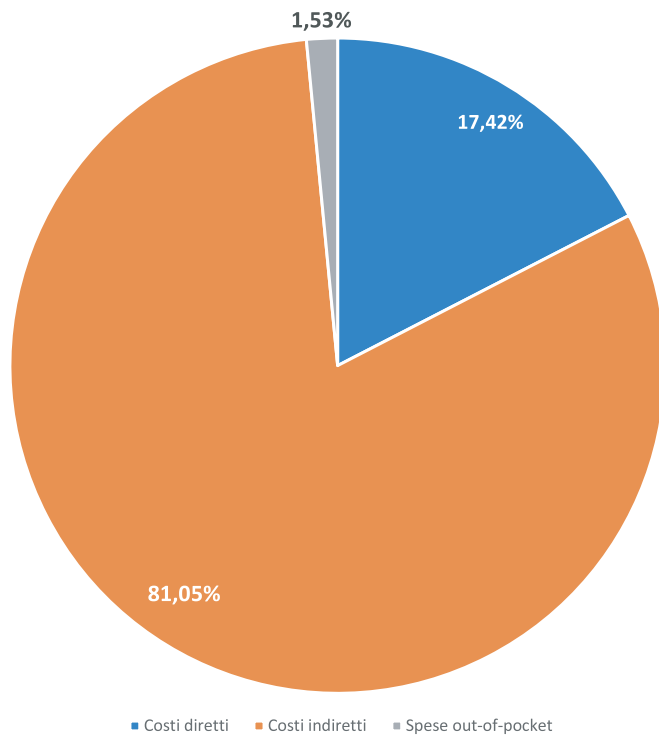


FIGURA 1 - Risultati COI.

## 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)

# Survival, treatment duration and costs of patients with prostate cancer treated with triptorelin in Italy: a study of administrative databases

Orazio Caffo<sup>1</sup>, Gaetano Facchini<sup>2</sup>, Luca Degli Esposti<sup>3</sup>, Valentina Acciai<sup>4</sup>, Giorgio Mauri<sup>4</sup>, Paola Mazzanti<sup>4</sup>, Giuseppe Fornarini<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Santa Chiara Hospital, Trento - Italy

<sup>2</sup>Medical Oncology Unit, 'S. Maria delle Grazie' Hospital-Pozzuoli, Napoli - Italy

<sup>3</sup>CliCon S.r.l. Società Benefit, Health, Economics & Outcomes Research, Bologna - Italy

<sup>4</sup>IPSEN, Milan - Italy

<sup>5</sup>Medical Oncology Unit 1, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Several data support the efficacy/effectiveness, safety and favorable impact on quality of life of triptorelin treatment in patients with prostate cancer. However, little evidence is available concerning triptorelin use in the long term.

**Methods:** We analyzed data on triptorelin treatment in patients with prostate cancer in an integrated Italian administrative database, covering around 6 million health-assisted subjects throughout the country. Patients with at least one prescription for triptorelin in the period 2010-2020 and with no evidence of metastasis were included and followed up until 2021. Overall survival (OS) and duration of treatment were analyzed using Kaplan-Meier curves, starting from the date of first prescription.

**Results:** The cohort included a total of 3,411 patients (mean age:  $76.8 \pm 8.7$  years), of whom 1,326 (38.9%) were treated with triptorelin only and 2,085 (61.1%) with triptorelin combined with an anti-androgen. Overall, 847 (24.8%) patients with prostate cancer died and 1,037 (30.4%) had a treatment switch during the follow-up period, and both the median OS and median duration of treatment were not reached in both groups. The mean annual total cost per patient was estimated as 5,574 €, with almost half of the costs related to medication expenses (2,737 €).

**Conclusions:** We found a long survival and duration of triptorelin treatment in this population of Italian patients with prostate cancer. This study with a long follow-up period further highlights the usefulness of healthcare utilization databases to integrate results obtained from clinical studies with those from everyday clinical practice.

**Keywords:** Administrative databases, Prostate cancer, Real-world studies, Treatment, Triptorelin

## Introduction

Prostate cancer (PC) is the second most common neoplasm in men worldwide, with an estimated number of over 1.4 million new cases and 375,000 deaths in year 2020 (1). Italy has a high life expectancy at birth (i.e., about 80 years) and a large proportion of elderly subjects (i.e., over one-fifth of the population is aged 65 years or older) (2). Since PC is

typically a tumor of the elderly, in Italy it ranks (by far) first in terms of male cancer incidence (with 35,000 to 40,000 estimated cases per year) and third in terms of cancer mortality (with about 7000 deaths per year) (1,3).

The proportion of patients achieving 5-year survival after PC diagnosis is high and highly heterogeneous depending on age and disease stage at diagnosis (4-6). The treatment approach selected is also dependent on clinical tumor stage, as well as on other clinicopathologic factors, such as Gleason score and prostate-specific antigen concentration (7).

PC cells' growth is stimulated by androgens (8). Historically, surgical castration represented the first therapeutic approach to control the PC growth. Then, androgen deprivation therapy (ADT), through most widely used gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogs, became the backbone of the treatment of PC. It is used in patients with localized disease in combination with local radical treatments (surgery or radiotherapy), with duration of treatment generally varying between 6 and 36 months, as well as in patients with

**Received:** February 29, 2024

**Accepted:** October 14, 2024

**Published online:** November 11, 2024

This article includes supplementary material

**Corresponding author:**

Gaetano Facchini

email: [gaetano.facchini@aslnapoli2nord.it](mailto:gaetano.facchini@aslnapoli2nord.it)



biochemical relapse and/or metastatic spread. If metastasized, ADT remains the mainstay of the treatment alone or in combination with other agents (7,9). Triptorelin is one of the GnRH agonists and it is indicated in patients who require an ADT as therapeutic strategy to control their PC. The literature, including both clinical trials and real-world data (RWD), clearly supported the efficacy/effectiveness, the safety profile and the impact on patients' quality of life of this agent (10-13). However, little evidence is available concerning treatment change in the long term (14). The analysis of administrative databases can provide information on the use of triptorelin in a large population of patients and on long-term use, in a clinical practice setting.

The aim of this study is, therefore, to describe the main characteristics of a large population of patients with PC treated with triptorelin, and to provide data on patients' survival outcomes, duration of treatment, as well as the costs and health resources utilization in this patient setting in Italy.

## Methods

The Italian National Health Service is a "universalistic" system, which aims to provide care to the whole reference population on any type of disease. About two decades ago, the Italian Health Ministry encouraged Italian regions to collect administrative data on the utilization of healthcare services and their costs (15).

This is a retrospective study of patients with PC based on an integrated set of administrative databases for healthcare resources consumption from a sample of Italian Local Health Units (LHUs), covering around 6 million health-assisted individuals throughout Italy. The population comprised patients with at least one ADT prescription between January 2009 and June 2021.

For the aims of the present study, inclusion criteria were: (i) patients with at least one prescription for triptorelin (Decapeptyl®) (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] Classification System code L02AE04, and marketing authorization code [AIC] 026999021, 026999058, 026999060) during the period January 2010-June 2020 (i.e., inclusion period); (ii) with a characterization period of at least 12 months available before the index date (i.e., date of first triptorelin prescription during the inclusion period); and (iii) with at least 12 months of potential observation after the index date. Exclusion criteria were: (i) patients aged  $\leq 18$  years; (ii) female patients; (iii) patients with any reported presence of metastases. Supplementary Figure 1 shows the study periods in detail.

## Data sources

Data were extracted from the following databases: (i) the beneficiaries' database which contains all demographic data for patients in analysis; (ii) pharmaceutical database that provides information on the drugs supplied for patients in analysis, as ATC, AIC, prescription date, number of packages, cost per package; (iii) hospitalization database, which comprises all hospitalization data for patients in analysis, such as date of hospitalization, main and secondary diagnosis codes classified according to the International Classification of Diseases,

Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), Diagnosis-Related Group (DRG) and DRG-related charge (provided by the National Health System, NHS); (iv) outpatient specialist database, which incorporates all information about specialist visits and laboratory tests for patients under analysis (including the date of prescription).

An anonymous univocal numeric code was assigned to each health-assisted individuals by the LHUs to guarantee patients' privacy, in full conformity with UE Data Privacy Regulation 2016/679 ("GDPR") and Italian D.lgs. n. 196/2003, as amended by D.lgs. n. 101/2018. All the results were produced as aggregated summaries, which could never be connected, either directly or indirectly, to specific subjects. In accordance with the pronouncement of the Data Privacy Guarantor Authority, General Authorization for personal data treatment for scientific research purposes – n.9/2014, informed consent was not required, since it was not possible, for clear organizational reasons, to collect it. The project from which these analyses were drawn was approved by the Ethics Committee of the LHUs involved in the analysis, reported in detail in Supplementary Table 1.

A number of baseline patient characteristics were derived from the administrative databases, including age at index date and clinical characteristics, through the Charlson Comorbidity Index (16), that assigns a score to each concomitant disease. Specifically, a modified version of the Charlson Index not accounting for cancer was applied. Several comorbidities, assessed during the 12 months characterization period using medication prescriptions and diagnoses recorded in hospital discharge data, were considered (17): hypertension; hyperlipidemia; diabetes; chronic obstructive pulmonary disease; depression; cardiovascular events, including ischemic heart disease, cardiac dysrhythmias, heart failure, cerebrovascular disease, atherosclerosis and aneurysm; and other peripheral vascular disease. Radical prostatectomy occurring during the 12 months characterization period was identified through ICD-9-CM codes. The presence of reported metastases was evaluated during all available period, through the exploration of information present in the hospitalization database. Patients with reported metastases were excluded. Supplementary Table 2 reports the rules and ICD-9-CM codes used to identify all the above comorbidities, as well as radical prostatectomy and reported metastases.

## Patient stratification

The analyses were performed considering all patients treated with triptorelin together, as well as according to strata defined by type of treatment. Specifically, the subgroups considered were: triptorelin as only treatment (i.e., no other drug observed during the inclusion period; reported as "triptorelin alone"); and triptorelin and an anti-androgen (identified by: cyproterone, ATC code: G03HA01; flutamide, ATC code: L02BB01; nilutamide, ATC code: L02BB02; bicalutamide, ATC code: L02BB03; reported as "triptorelin + ADT").

During the inclusion period considered in this study, which extends over about 10 years, several changes in the treatment options for patients with non-metastatic PC occurred, with consequent updating of the management guidelines



**TABLE 1** - Baseline characteristics of patients treated with triptorelin, overall and according to different treatment combinations

	Overall (N = 3,411)	Triptorelin alone (N = 1,326)	Triptorelin + ADT (N = 2,085)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Age (years), mean (SD)</b>	76.8 (8.7)	77.1 (9.6)	76.7 (8.1)
18-44	13 (0.4)	13 (1.0)	-
45-54	32 (0.9)	15 (1.1)	17 (0.8)
55-64	227 (6.7)	79 (6.0)	148 (7.1)
65-74	906 (26.6)	328 (24.8)	578 (27.8)
75-84	1628 (47.8)	627 (47.4)	1001 (48.1)
≥85	605 (17.8)	264 (19.9)	341 (16.4)
<b>Charlson index, mean (SD)</b>	0.9 (0.9)	0.9 (0.9)	0.9 (0.9)
0	1273 (37.3)	515 (38.8)	758 (36.4)
1	1377 (40.4)	518 (39.1)	859 (41.2)
≥2	761 (22.3)	293 (22.1)	468 (22.4)
<b>Comorbidity profile</b>			
Hypertension	2500 (73.3)	969 (73.1)	1531 (73.4)
Hyperlipidemia	1139 (33.4)	440 (33.2)	699 (33.5)
COPD	730 (21.4)	295 (22.2)	435 (20.9)
Cardiovascular disease	523 (15.3)	208 (15.7)	315 (15.1)
Diabetes	595 (17.4)	231 (17.4)	364 (17.5)
Depression	402 (11.8)	169 (12.7)	233 (11.2)

ADT = androgen deprivation therapy; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; SD = standard deviation.

**TABLE 2** - Health resources utilization per patient during the first year of follow-up, overall and according to different combinations of triptorelin treatment

	Overall (N = 3,201)	Triptorelin alone (N = 1,251)	Triptorelin + ADT (N = 1,950)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Number of triptorelin and ADT prescriptions	6.9 (4.5)	5.0 (3.3)	8.2 (4.7)
Number of other drug prescriptions	17.5 (11.6)	17.3 (11.6)	17.6 (11.6)
Number of hospitalizations	0.3 (0.6)	0.2 (0.6)	0.3 (0.7)
Number of outpatient specialist services	12.3 (11.9)	12.5 (12.5)	12.1 (11.5)

ADT = androgen deprivation therapy; SD = standard deviation.

(18-21). The introduction of watchful waiting and active surveillance strategies into clinical practice around 2015 led to the reduction of active treatments for some subpopulations of low-risk patients. Stratification for period of index date was thus also performed (i.e., 2010-2014 vs. 2015-2020, Supplementary Materials).

### Healthcare costs and resources utilization analysis

In alive patients, during the first year of follow-up, the healthcare costs related to overall drug prescriptions (evaluated for those drugs reimbursed by the Italian NHS, and using the Italian NHS purchase price), hospitalizations (determined by using the DRG tariffs) and outpatient specialist services (according to regional tariffs, for laboratory tests and specialist visits) were estimated. Data were reported as the mean

annual overall healthcare cost per patient, and as the mean annual cost and number of drug prescriptions, hospitalizations and outpatient specialist services per patient.

### Statistical analysis

A number of descriptive analyses were conducted. Continuous variables were reported as mean  $\pm$  standard deviation (SD), and categorical variables were expressed as numbers and percentages. Overall survival (OS) and duration of treatment were analyzed using Kaplan-Meier product-limit survival curve estimates (22), starting from the date of first prescription. Median survival times and the corresponding 95% confidence intervals were computed. For the analysis of OS, patients were observed until death (event) or end of follow-up period with the patient being still alive

(censored). For the analysis of treatment duration, patients were observed until change of PC treatment (toward a drug of the same or of a different class) (event) or end of follow-up period with the patient being still on the same treatment (censored). In the latter analysis, deaths were considered as censored data, with censoring occurring at the date of death. All analyses were performed using Stata SE version 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). According to the "Opinion 05/2014 on Anonymisation Techniques" drafted by the "European Commission Article 29 Working Party," the analyses involving fewer than three patients were not reported, as they were potentially traceable to single individuals. Therefore, results referred to  $\leq 3$  patients were described as "not reported" (NR).

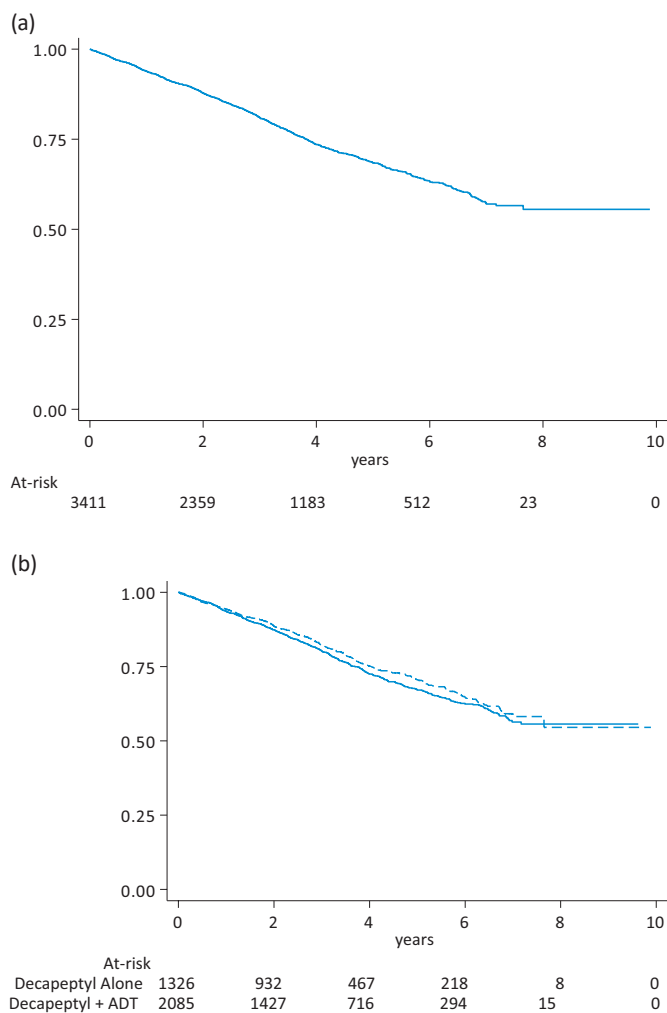
## Results

Table 1 reports the main characteristics at baseline of patients treated with triptorelin, overall and according to different therapy combinations. The cohort included a total of 3,411 patients. The mean (SD) age of the population included was  $76.8 \pm 8.7$  years. Most patients (92.2%) were aged 65 years or more, with 47.8% of the population aged 75-84 years. A total of 1,273 (37.3%) PC patients had Charlson Comorbidity Index equal to 0, while 761 (22.3%) subjects had an index  $\geq 2$ . The most frequently observed comorbidities were hypertension (in 73.3% of patients with PC), hyperlipidemia (33.4%), chronic obstructive pulmonary disease (21.4%) and diabetes (17.4%). A total of 1,326 out of 3,411 patients (38.9%) were treated with triptorelin alone, and 2,085 (61.1%) received triptorelin combined with an anti-androgen.

Figure 1 describes the OS curves in all patients (Panel A) and according to the different treatment groups (Panel B). Overall, 847 patients died (24.8%, median OS not reached). When the analyses were stratified by treatment type, patients treated with triptorelin alone and those with combination treatment showed similar survival curves. Corresponding analyses of OS in subgroups of period of patient inclusion (Supplementary Figure 2), presence of comorbidities (Supplementary Figure 4) and previous prostatectomy (Supplementary Figure 6) are reported in the supplementary materials.

Figure 2 reports Kaplan-Meier curves of duration of treatment, overall ( $n=3,411$ , Panel A) and in subgroups of type of treatment combination at initiation (Panel B). In the overall analysis, a total of 1,037 (30.4%) patients with PC changed treatment during the follow-up period, and median was not reached. In subgroup analyses, broadly similar curves were observed for triptorelin as monotherapy (median: not reached) and for triptorelin combined with an anti-androgen (median: not reached). Corresponding analyses of duration of treatment in subgroups of period of patient inclusion (Supplementary Figure 3), presence of comorbidities (Supplementary Figure 5) and previous prostatectomy (Supplementary Figure 7) are reported in the supplementary materials.

Figure 3 shows the average healthcare cost per patient (€) during the first year of follow-up, overall and according to different types of healthcare costs. The mean annual total cost per patient was estimated as 5,574 €. Almost half of the



**FIGURE 1** - Overall survival in 3,411 patients with prostate cancer treated with triptorelin (Panel A) and according to type of treatment combination at initiation (Panel B). ADT = androgen deprivation therapy.

mean annual total cost per patient was related to medication expenses (total of 2,737 €, i.e., 1,727 € of triptorelin and ADT costs, and 1,010 € of costs associated with other drugs), followed by outpatient specialist services costs (1,961 €) and costs associated with hospitalizations (877 €).

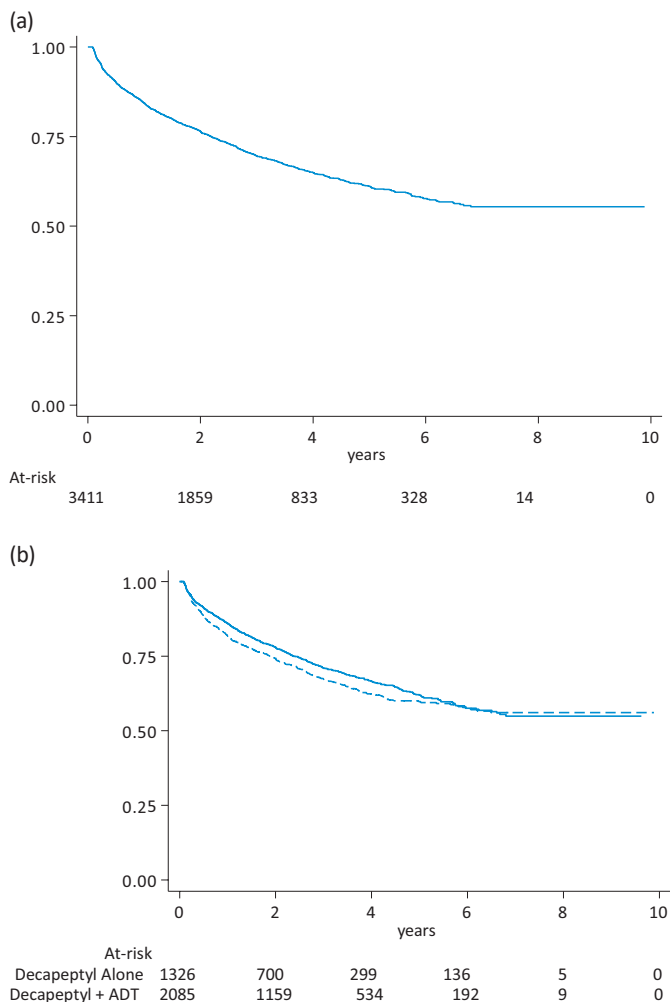
Table 2 reports the average utilization of health resources per patient during the first year of follow-up. Overall, a mean of 6.9 (SD: 4.5) prescriptions of triptorelin and ADT treatments, 17.5 (SD: 11.6) prescriptions of other drugs, 12.3 (SD: 11.9) outpatient specialist services and 0.3 (SD: 0.6) hospitalizations per patient per year were described. With reference to different combinations of triptorelin treatment, the average annual use of healthcare resources was generally comparable in patients treated with triptorelin alone and triptorelin + anti-androgen.

## Discussion

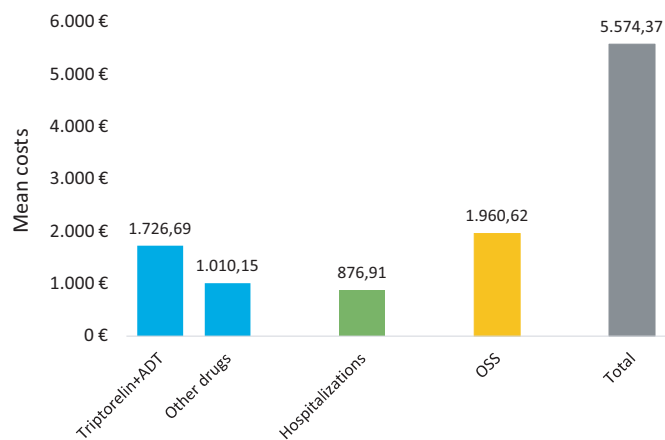
This study provides new relevant descriptive information on triptorelin use alone or in combination with anti-androgens







**FIGURE 2** - Duration of treatment in 3,411 patients with prostate cancer treated with triptorelin (Panel A) and according to type of treatment combination at initiation (Panel B). ADT = androgen deprivation therapy.



**FIGURE 3** - Healthcare costs per patient during the first year of follow-up. ADT = androgen deprivation therapy; OSS = outpatient specialist services.

from a RWD study based on administrative databases, covering about 10% of the Italian population. At initiation of triptorelin use, almost 40% of patients were treated with monotherapy and about 60% with combination therapy (with another androgen antagonist). About two-thirds of patients treated with triptorelin were aged 75 or older – the mean age at baseline was around 77 years – and had at least one comorbidity. A long duration of survival was observed in the whole cohort, because median OS was not reached. A similar pattern emerged for the analyses of triptorelin duration of use. Besides the clinical impact of PC, the high burden of disease in terms of both average annual costs and healthcare resources utilization per patient was confirmed and further quantified in this Italian population.

The efficacy and safety of slow-release triptorelin formulations and of other GnRH analogs in PC treatment have long been established (23,24). This notwithstanding, information on the characteristics of patients treated in real life and on long-term use of triptorelin is still relatively limited. In the ongoing French TALISMAN study, the mean age at baseline of patients with histologically confirmed PC initiating triptorelin treatment was 73.9 years, and 71% of patients had one or more comorbidities (14). In a Belgian study investigating changes in body image in 98 patients with PC treated with triptorelin, enrolled subjects were mostly elderly, with a mean age at baseline of 77.8 years (25). In another RWD study from Germany that included – among 2,382 subjects treated with GnRH analogs – 308 patients treated with triptorelin for advanced PC (17), 78.6% of cases were aged >70 years (mean age: 75) and comorbidities were common (although separate data for triptorelin-treated patients were not given). In line with these studies, and consistently with the good tolerability profile of triptorelin (9), in this Italian population we found that PC triptorelin users are frequently – i.e., about two-thirds of patients – aged ≥75 years (mean age of 76.8 years), and present at least one combined disease. RWD thus confirm the expectation that triptorelin is widely used in elderly and/or comorbid patients.

Data on long-term OS and duration of treatment specific to triptorelin use in real life are limited. In the German study already described (17), over an observation period of about 4 years, the median OS in 308 patients with locally advanced or metastatic PC treated with triptorelin was 477 days (i.e., 1.3 years), and the median time to treatment switch was 495 days (i.e., 1.4 years). Our study reported much longer median OS and duration of treatment (median not reached in both analyses), this being at least in part explained by two factors: (i) the long duration of the observation period, ranging from 2010 to mid-2021 (data maturity); and (ii) differences between the two studies in the stage of patients with PC included, because advanced or metastatic PCs only were examined in the German analysis, whereas we excluded patients with reported metastases. A relevant fraction of patients (i.e., about one-third) was treated with triptorelin monotherapy. This likely reflects the large study period considered, starting from 2010. Adherence to EAU Guidelines on ADT treatment was reported to be low in Italy during 2010-2012 (26), and this might have influenced our results. Further, a subgroup of about 8% of patients was reportedly treated



with radical prostatectomy before starting (adjuvant) triptorelin use (although this proportion may be affected by limitations of administrative data), and it is possible that at least some other patients were first treated with radiotherapy.

The estimated overall cost per patient with PC during the first year of follow-up was around 5,600 € in this Italian study. Medication expenses accounted for about half of the total cost per patient. An earlier analysis conducted in five European countries, including Italy, reported an average direct cost per patient in the first year after diagnosis ranging between 3,256 € in Spain and 5,851 € in France (27). The estimated cost per patient in Italy, based on data of 2004-2006, was 5,226 €. A higher spending estimate emerged in another Italian study, valued in year 2000, reporting a mean cost per patient in the first year after PC diagnosis of 6,575 € (28). Similar to our findings, medication costs accounted for 43% of total expenses, that is, about 2,830 €. Again, according to a recent survey of Italian clinical experts, the mean direct cost of each patient with non-metastatic castration-resistant PC was 4,710 € per year (29). Costs were much higher in another study, which was however focused on a different population, that is, metastatic castration-resistant PC alone (30). In line with this observation, a Swedish analysis highlighted a sevenfold increase in total mean costs per patient per year from the non-metastatic hormone-sensitive to the metastatic castration-resistant PC state (31). Thus, our results provide additional, up-to-date quantification of the economic burden of PC in Italy at initiation of (triptorelin) treatment. Although it is difficult to compare studies conducted in different periods and patient populations, our cost estimates tended to be in line with those from previous Italian analyses.

RWD studies conducted through the use of administrative databases suffer from typical limitations (32). Our analysis may thus be affected by bias, particularly those deriving from the peculiar type of retrieval of information. Administrative data lack several useful clinical information (e.g., disease stage, reason for treatment switch, etc.), thus limiting the interpretability of the descriptive analyses and the possibility to perform in-depth evaluations, including the calculation of progression-free survival and the exploration of potential safety/tolerability issues. The availability of information related to a restricted time period may also increase the risk of information bias, for example, if interruptions in triptorelin treatment (i.e., intermittent ADT use) had occurred before the start of the observation period. Further, the study had mainly descriptive aims, and no formal comparisons were performed. Conversely, strengths of this investigation are the long period of observation, the inclusion of an unselected population (based on clinical practice, and including both hospitalized and non-hospitalized cases) and the availability of data covering an important fraction of the Italian population, allowing the examination of several clinical and economic aspects related to PC. Italy is an optimal setting to explore this topic, given the high incidence of PC, the adequate coverage of administrative databases and the modest risk of patient selection (given the universal care system and the low proportion of patients with a private insurance in Italy compared with several other high-income countries).

## Conclusions

In conclusion, we reported a long survival and duration of triptorelin treatment in this population of Italian patients with PC. Considering the general long survival and limited information available in this setting of patients, this study provided new important RWD findings to address the knowledge gap on long-term use of triptorelin in everyday clinical practice. This study further highlights the usefulness of healthcare utilization databases to provide additional evidence integrating results obtained from clinical studies.

## Acknowledgments

The authors thank Statinfo (Italy) for providing medical writing and editorial support, which was industry sponsored in accordance with Good Publication Practice guidelines (GPP22).

## Disclosures

**Conflict of interest:** G.Fa.: consulting or advisory role, travel from Astellas, IPSEN, Janssen. V.A., P.M., G.M.: employees of IPSEN stock ownership in IPSEN. G.Fo.: Advisory board and travel from IPSEN. The other authors reported no conflict of interests.

**Financial support:** The study report was developed by CliCon S.r.l. Società Benefit and supported by IPSEN. The agreement signed by CliCon S.r.l. and IPSEN does not create any joint venture or any similar relationship between parties. CliCon S.r.l. is an independent company. Neither CliCon S.r.l. nor any of their representatives are employees of IPSEN for any purpose.

**Author contributions:** Conceptualization: LDE; Data curation: LDE; Formal analysis: LDE; Funding acquisition: VA, GM and PM; Project administration: VA, GM and PM; Supervision: OC, GF, GF; Validation: OC, GF, GF; Writing – review and editing: OC, GF, LDE, VA, GM, PM, GF.

**Data Availability Statement:** All data used for the current study are available upon reasonable request next to CliCon S.r.l., which is the body entitled of data treatment and analysis by local health units.

## References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France. 2020. [Online](#). (Accessed February 2024)
2. ISTAT. 2022. [Online](#). (Accessed February 2024)
3. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Intermedia Editore; 2021. [Online](#) (Accessed February 2024)
4. AIRTUM. Italian cancer figures, report 2016: survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev.* 2017;41(2):1-248. [Online](#) (Accessed February 2024)
5. Siegel DA, O'Neil ME, Richards TB, Dowling NF, Weir HK. Prostate cancer incidence and survival, by stage and race/ethnicity – United States, 2001-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(41):1473-1480. [CrossRef PubMed](#)
6. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):9. [CrossRef PubMed](#)
7. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *Lancet.* 2021;398(10305):1075-1090. [CrossRef PubMed](#)
8. Jenster G. The role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(4):407-421. [PubMed](#)



9. Merseburger AS, Hupe MC. An update on triptorelin: current thinking on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Adv Ther.* 2016;33(7):1072-1093. [CrossRef PubMed](#)
10. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, Schall R, Porchet HC; South African Triptorelin Study Group. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003;92(3):226-231. [CrossRef PubMed](#)
11. Martínez-Piñeiro L, Schalken JA, Cabri P, Maisonobe P, de la Taille A; Triptocare Study Group. Evaluation of urinary prostate cancer antigen-3 (PCA3) and TMPRSS2-ERG score changes when starting androgen-deprivation therapy with triptorelin 6-month formulation in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2014;114(4):608-616. [CrossRef PubMed](#)
12. Gil T, Aoun F, Cabri P, Maisonobe P, van Velthoven R. A prospective, observational grouped analysis to evaluate the effect of triptorelin on lower urinary tract symptoms in patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2015;7(3):116-124. [CrossRef PubMed](#)
13. Lebre T, Culine S, Davin JL, et al. Quality of life of 1276 elderly patients with prostate cancer, starting treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist: results of a French observational study. *Aging Male.* 2014;17(2):87-93. [CrossRef PubMed](#)
14. Thiery-Vuillemin A, Rigaud J, Crehange G, Pello Leprince Ringuet N, Grandoulier AS, Lebre T. Baseline parameters of patients with prostate cancer (PCa) initiating a triptorelin treatment for at least 12 months in real life, TALISMAN study interim analysis. *Am Soc Clin Oncol.* 2022;40(6):Abstract. [CrossRef](#)
15. Corrao G, Cantarutti A. Building reliable evidence from real-world data: needs, methods, cautiousness and recommendations. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;53:61-67. [CrossRef PubMed](#)
16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383. [CrossRef PubMed](#)
17. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS. Retrospective analysis of patients with prostate cancer initiating GnRH agonists/antagonists therapy using a German claims database: epidemiological and patient outcomes. *Front Oncol.* 2018;8:543. [CrossRef PubMed](#)
18. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2021;79(2):263-282. [CrossRef PubMed](#)
19. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-479. [CrossRef PubMed](#)
20. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-137. [CrossRef PubMed](#)
21. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer – 2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262. [CrossRef PubMed](#)
22. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457-481. [CrossRef PubMed](#)
23. Swanson LJ, Seely JH, Garnick MB. Gonadotropin-releasing hormone analogs and prostatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1988;8(1):1-26. [CrossRef PubMed](#)
24. Ploussard G, Mongiat-Artus P. Triptorelin in the management of prostate cancer. *Future Oncol.* 2013;9(1):93-102. [CrossRef PubMed](#)
25. van den Driessche H, Mattelaer P, van Oyen P, et al. Changes in body image in patients with prostate cancer over 2 years of treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue (triptorelin): results from a Belgian non-interventional study. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3(2):183-190. [CrossRef PubMed](#)
26. Morgia G, Russo GI, Tubaro A, et al; Members of the LUNA Foundation, Società Italiana d'Urologia. Patterns of prescription and adherence to European Association of Urology guidelines on androgen deprivation therapy in prostate cancer: an Italian multicentre cross-sectional analysis from the Choosing Treatment for Prostate Cancer (CHOICE) study. *BJU Int.* 2016;117(6):867-873. [CrossRef PubMed](#)
27. Fourcade RO, Benedict A, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: a short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int.* 2010;105(1):49-56. [CrossRef PubMed](#)
28. Lazzaro C. Gruppo Informale di Studio sugli aspetti Economico-Sanitari del Carcinoma Prostatico in I. [Managing patients with prostate cancer in Italy during the first year after diagnosis. A cost description based on a sample of 8 urological wards]. *Arch Ital Urol Androl.* 2003;75(3):138-149. [PubMed](#)
29. Borsoi L, Ciani O, Fornarini G, et al. Direct healthcare costs of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in Italy. *Int J Technol Assess Health Care.* 2023;39(1):e2. [CrossRef PubMed](#)
30. Restelli U, Ceresoli GL, Croce D, et al. Economic burden of the management of metastatic castrate-resistant prostate cancer in Italy: a cost of illness study. *Cancer Manag Res.* 2017;9:789-800. [CrossRef PubMed](#)
31. Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol.* 2021;55(1):1-8. [CrossRef PubMed](#)
32. Sarrazin MS, Rosenthal GE. Finding pure and simple truths with administrative data. *JAMA.* 2012;307(13):1433-1435. [CrossRef PubMed](#)

# A cost-effectiveness analysis of Navina Smart on adult patients affected by neurogenic bowel dysfunction

Matteo Ruggeri<sup>1,2</sup>, Alessandro Signorini<sup>3</sup>, Silvia Caravaggio<sup>2</sup>, Gabriele Righi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT), Rome - Italy

<sup>2</sup>Health Economics Evaluation (HEE) Research Unit, UniCamillus Medical University, Rome - Italy

<sup>3</sup>Department of Business Administration, John Cabot University, Rome - Italy

<sup>4</sup>Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florence - Italy

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** The objective of this study is to evaluate the economic impact of the device Navina Smart on patients affected by neurogenic bowel dysfunction and dependent on transanal irrigation within the Italian context. This study employs the perspective of the Italian National Health Service.

**Methods:** The analysis was conducted through a Markov model, comparing two scenarios: standard bowel care vs. transanal irrigation. The model operates on a 30-year time period. The results were reported in terms of net monetary benefit.

**Results:** Transanal irrigation therapy was dominant in all scenarios with lower costs and higher effectiveness. The population was assumed to be composed of 1,000 subjects. Setting the willingness to pay at €35,000.00/QALYs (quality-adjusted life years), the analysis yielded a net monetary benefit of €81,087 and cost savings of €66,101 per patient over 30 years.

**Conclusion:** The results of this study substantiate that transanal irrigation therapy treatment employing the Navina Smart device can significantly benefit patients suffering from neurogenic bowel dysfunction by relieving their symptoms. In addition, this therapy offers important cost savings for the Italian National Health Service by reducing resource utilization.

**Keywords:** Cost-effectiveness analysis, Neurogenic bowel dysfunction, Transanal irrigation

## Introduction

Neurogenic bowel dysfunction (NBD) is defined as the impairment of normal bowel functions due to a neurological disorder. Its occurrence is prevalent in patients with spinal cord injury (SCI) but can also stem from multiple sclerosis, spina bifida, congenital defects of the nervous system, and other central and peripheral nervous system diseases. SCI, the primary cause of NBD, has an estimated global annual incidence of approximately 375,000 cases, which primarily result from motor vehicle accidents, acts of violence and aggression, and sports-related activities (1). In Italy, the number of SCI cases is estimated at 85,330, with around 2,500 new cases occurring each year (2). Symptoms of NBD include

constipation and fecal incontinence, with the most common complications of this condition encompassing urinary tract infections (UTIs), hemorrhoids, abdominal pain, rectal bleeding and prolapse, anal fissure, and autonomic dysreflexia (1,3-9). These symptoms are commonly associated with recurrent hospital admissions. Patients affected by NBD frequently suffer from severe psychological and social sequelae resulting from their conditions, as evidenced by extensive scholarly references (4,6,7,10), especially those in need of assistance with bowel management. NBD can negatively influence the patients' working capacity and social relationships and lead to anxiety in social interactions, lack of self-esteem, and loss of personal independence (7). According to Musco et al (7), 50% of patients affected by NBD and requiring assistance spend more than 30 minutes per day managing their bowel-related management.

As mentioned earlier, the two main symptoms in patients with NBD are constipation and fecal incontinence (10). Emmanuel et al (3) have reported that 95% of patients with NBD suffer from constipation, whereas 75% of patients experience fecal incontinence at least once per year and 5% daily. Many people may not feel the need to evacuate, especially in the early stages of NBD, which sometimes causes

**Received:** June 10, 2024

**Accepted:** October 25, 2024

**Published online:** November 18, 2024

## Corresponding author:

Alessandro Signorini  
email: [asignorini@johncabot.edu](mailto:asignorini@johncabot.edu)



inadvertent accidents and creates significant psychological disadvantages (10).

A careful evaluation of the patient's medical history and an accurate clinical examination with analysis of the functionality of motor and sensory nerves are required to determine the most appropriate treatment for each patient (1). The diagnostic assessment should include the degree of bowel sensation and motor control, and testing of reflex activity in the anorectum, that is, anocutaneous reflex and bulbocavernosus reflex. In addition, it is imperative to evaluate the physical and cognitive capabilities of the patient (7). Hultling (10) and Emmanuel et al (11) have proposed a tiered, pyramid-stepped approach for NBD treatment. This method has been extensively used in clinical practice because it offers a flexible framework that can adapt to both the symptoms and the patient's approach to treatment (7,10). The basal layer of the pyramid is referred to as the standard bowel care (SBC) and consists of dietary and fluid intake adjustments, lifestyle adaptations, laxative or constipation-alleviating drugs, digital rectal stimulation, suppositories, and biofeedback techniques. The objective of the protocol is the optimization of the patient's bowel management regimen (7). The development of an effective and timely bowel management regimen is critical to enabling patients to avoid bowel accidents, regain control and privacy, and reduce or discontinue pharmacological treatments (11). This objective can be achieved through advanced and attentive planning on the part of patients and the establishment of a solid routine for all daily activities. The second layer of the pyramid consists of treatment options such as transanal irrigation (TAI) and neuromodulation techniques when SBC treatment is unsuccessful (3,7,12). It is recommended that clinical practitioners assess the second layer more frequently because they tend to skip it in many instances. Indeed, a 2019 survey conducted by the Danish Spinal Cord Injuries Association shows that 37% of the SCI patients interviewed were unaware of the TAI method (10). Subsequently, if these treatments prove inadequate, patients should move to the upper layer of the pyramid, which entails a more invasive course of action, such as nerve stimulation implants, surgical colonic irrigation, and the creation of a stoma (3). However, surgery should be regarded as a measure of last resort and be employed only when all other therapeutic procedures fail to improve the patient's condition (7,12).

TAI is a therapeutic technology designed to facilitate the evacuation of feces from the bowel through the introduction of water via the anus (11). Several TAI devices are currently in use in many countries such as the United States, the United Kingdom, Germany, Italy, France, and the Netherlands (8). TAI has been shown to enhance the quality of life of patients by mitigating the symptoms and reducing chronic constipation and severe fecal incontinence (5,8,13). Most TAI devices use a manual pump, requiring caregivers and patients to carefully control the water flow. The Navina Smart is the only device currently available that features an electronic pump, which automatically regulates the water flow. Additionally, it allows for the storage of the patient's technical data during the TAI procedure, which can be readily shared with clinical practitioners through a dedicated app (10,14). In the Italian market, Navina Smart held a 40% market share in 2023 compared

to its competitors (14). Patients require an initial period of training in the proper use of the device, with support of a bowel care specialist (4,8,10,12,15).

This study sets out to investigate the cost-effectiveness of the Navina Smart TAI device, a product manufactured by Wellspect Healthcare, specifically for patients who have failed SBC versus continued SBC alone. Navina Smart is equipped with a software-controlled electronic pump that inflates a balloon and delivers water into the intestine, enabling the patient to perform the procedure independently. The device features built-in safety mechanisms to control the balloon's maximum size, as well as the water volume and flow rate. The device also includes an app that tracks and records the patient's bowel routine data. This information can be transmitted to the Navina Smart app via Bluetooth and easily shared with caregivers and healthcare professionals (HCPs) (14).

## Methods

### *Review of the clinical literature on the Navina device and its comparators*

In the Italian market, numerous TAI systems are available on prescription, produced by three different manufacturers. These individual systems offer similar and comparable benefits, indications, and contraindications. However, their specific mechanisms differ in many ways, such as the amount of water instilled (low or high volume), the delivery method (via a catheter or cone), and the type of system employed (manual pump, gravity, or electric pump).

Emmanuel et al (16) provided a practical decision-making guide for clinicians and concluded that the primary difference between devices is the volume of water used. Large-volume irrigation delivers water more proximally into the colon to promote peristalsis in the descending and sigmoid regions, while low-volume irrigation induces a localized washout.

Table 1 offers an overview of the high-volume devices currently available in Italy, emphasizing their key features.

It is important to note that most available academic evidence on TAI is not specific to any particular system and has broad applicability (17). At the time of writing, no recent studies were found that compared manual pumps, electric pumps, and/or gravity-fed systems. However, a study by Crawshaw et al (18) established that all methods were effective and resulted in similar levels of patient satisfaction. In this study, 75% of participants indicated a preference for electric pumps, although the reasons behind this preference were not clearly identified, suggesting a need for further investigation on the topic.

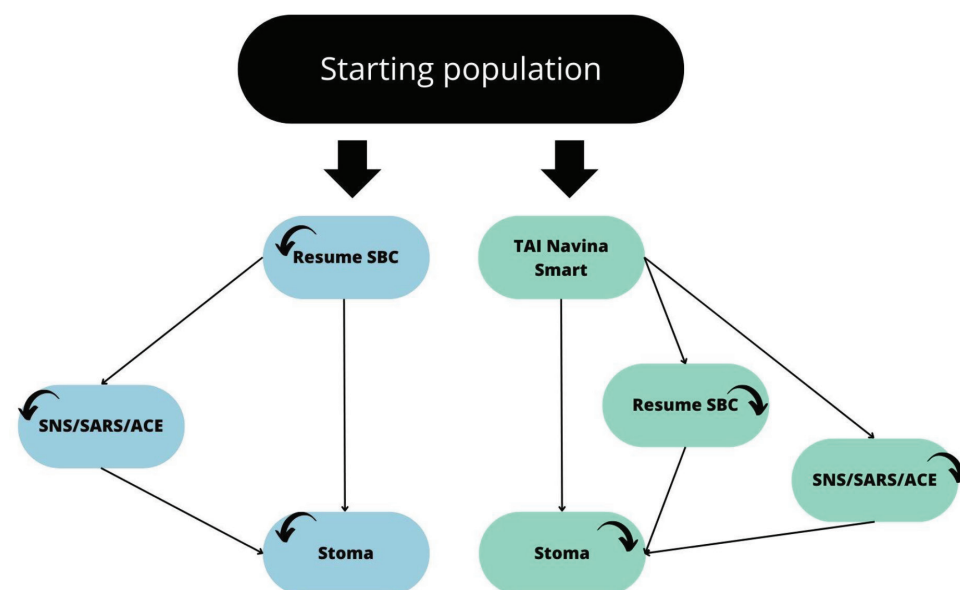
### *Model structure and hypothesis*

A cost-effectiveness analysis was conducted by adopting the third-payer perspective (TPP), with a particular focus on the Italian National Health Service (NHS). To achieve this, a previously published (3) Markov model was tailored and adapted to the Italian healthcare context. This adaptation permitted to simulate patients' transitions among various health states comparing two arms, as depicted in Figure 1.

**TABLE 1** - Navina Smart and its comparators

Company	Name of device	Volume	Tip	Pump
Coloplast	Peristeen	High	Balloon catheter	Constant flow
Qufora	Qufora IrriSedo Balloon	High	Balloon catheter	Gravity or manual
	Qufora IrriSedo Bed	High	Catheter	Gravity or manual
	Qufora IrriSedo Cone	High	Cone	Gravity or manual
	Qufora IrriSedo Klick	High	Balloon catheter	Gravity or manual
	Aquaflush Lite	High	Cone	Gravity or manual
Wellspect	Navina Classic	High	Catheter or cone	Manual
	Navina Smart	High	Catheter or cone	Electric

Adapted from Bardsley (17).



**FIGURE 1** - Markov model: forecasting model of the patients’ health states. The figure is a graphic representation of a patient’s health state and how they can move from one state to another. The diagram illustrates the different health states that a neurogenic patient can transition between when SBC fails. For patients who have failed SBC for over 6 months, there are several options: (a) resuming SBC, (b) transitioning to SNS/SARS/ACE, or (c) transitioning to a stoma (absorbing state). When combining SBC with TAI, the options for patients who have failed SBC for over 6 months are: (a) initiating TAI, (b) resuming SBC, (c) transitioning to SNS/SARS/ACE, or (d) transitioning to a stoma. The model assumes that patients do not move directly from SBC/TAI to a stoma. ACE = antegrade continence enema; SARS = sacral anterior root stimulation; SBC = standard bowel care; SNS = sacral nerve stimulation; TAI = trans anal irrigation.

Only the valuation of the resources has changed according to the tariffs stipulated by the Italian jurisdiction. Additionally, a hypothetical population mimicked the baseline characteristics described by Emmanuel et al (3), consisting of 227 patients from three healthcare centers in the United Kingdom. The results of the study from the British patient population can be applied to the Italian context because the differences between the two populations appear not significant. Both the British and Italian healthcare systems are public, offering free or affordable access to care and quality of care. The treatments under investigation are available to the entire population through all national health centers. The demographic characteristics and the socioeconomic status of the two populations do not show any major difference, which also implies a homogeneous incidence and characteristics of SCIs. In addition, no major cultural differences are present that might influence treatment adherence and procedures (19). The first arm of the simulation involved

the treatment of NBD using SBC under the assumption that the standard therapy was continued without any additional treatment options. The second arm of the simulation incorporated the treatment of NBD with SBC plus Navina Smart TAI in patients who showed no positive response to SBC alone. This model allows to systematically evaluate the evolution of patients’ conditions over time.

A Markov model is a mathematical framework employed to simulate the natural progression of a disease within a defined population. This is represented by different and mutually exclusive health states. A hypothetical cohort of patients can transition through different health states over successive Markov cycles, representing times for transition probabilities that can vary depending on the treatment administered. Each health state is characterized by a cost and a utility, which enables the presentation of the simulation results in terms of cost-effectiveness. Specifically, the patient health states represented by the model correspond to the



previously mentioned pyramidal stepped approach (10,11) and are the following:

- (1) patients currently receiving treatment;
- (2) patients who have reverted to SBC;
- (3) patients advancing to surgical interventions, which include sacral anterior root stimulation (SARS), sacral nerve stimulation (SNS), and antegrade continence enema (ACE);
- (4) patients transitioning to stoma.

Transition probabilities were sourced from the literature (3) and are shown in Table 2. The model operates on 1-year cycles over a total period of 30 years. Frequencies of adverse events were estimated from the pertinent UK data and subsequently validated by a medical expert. Unit costs were derived considering the average cost of the healthcare services required for the treatment of each event.

Within the framework of cost-effectiveness analysis, it is important to adapt the decision models to different contexts to provide decision-makers with accurate and resilient information. More specifically, when compared to the UK jurisdiction, Italy faces systematically lower hospital and outpatient tariffs, alongside reduced technology costs. While this would suggest that TAI technology is cost-effective in the Italian context, decision-makers should possess accurate and contextual information, primarily for negotiation purposes.

**Utilities, costs, and discount rate**

Utility coefficients employed for calculating quality-adjusted life years (QALYs) gains were sourced from the academic literature (3). Costs related to the treatment of patients receiving SBC and its associated health states were obtained from the Italian National Pharmaceutical Formulary (Prestazioni Di Assistenza Specialistica Ambulatoriale, Ministero della Salute (20)). These costs include drugs, medical devices, surgical procedures, and adverse events, such as gastrointestinal infections, intestinal obstructions, and UTIs.

Costs related to visits, diagnostic assessments, and adverse events are based on the Italian tariff formulary for outpatient services (21). Costs associated with treatment with TAI, specifically pertaining to the device Navina Smart, were provided by the manufacturer of the device Wellspect Healthcare. Costs associated with medical procedures that are not listed within the Italian National Pharmaceutical Formulary and are not included in the Italian tariff framework for outpatient medical services were replaced with corresponding British costs from different British databases, including online pharmaceutical retailers (12,19,22-24). Where multiple data sources were accessible, the resultant average value was employed. In addition, the economic evaluation applied a standard annual discount rate of 3% for both QALYs and incurred costs, in line with established practice in health economic analysis. Discount rates were applied according to the guidelines of the Italian Health Economics Association (25). A summary of the economic data employed to populate the model is provided in Tables 3 and 4.

**Cost-effectiveness**

The results of the study were conveyed in terms of incremental costs and incremental QALY, allowing for the estimation of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) when incremental costs and QALYs were positive. Conversely, in scenarios characterized by negative incremental costs, the net monetary benefit (NMB) was employed. NMB quantifies the difference between monetary benefits and associated intervention costs.

The subsequent formula was employed to compute the NMB:

$$NMB = [WTP * (QALY_{TAI} - QALY_{SBC})] - (Costs_{TAI} - Costs_{SBC})$$

The willingness to pay (WTP) is defined as the maximum price or price range that a customer is willing to pay for a product or a service. In this analysis, the WTP was estimated to be €35,000.00/QALY (25).

**TABLE 2** - Transition probabilities related to different health states of a patient

From/To	TAI + SBC	Resume SBC	SNS/SARS/ACE	Stoma
TAI+ SBC	0.981	0.0069	0.0065	0.0057
Resume SBC	0	0.9692	0.0113	0.0195
SNS/SARS/ACE	0	0	0.9891	0.0109
Stoma	0	0	0	1
SBC alone				
TAI	NA	NA	NA	NA
Resume SBC	NA	0.9736	0.0097	0.0167
SNS/SARS/ACE	NA	0	0.9831	0.0116
Stoma	NA	0	0	1

ACE = antegrade continence enema; SARS = sacral anterior root stimulation; SBC = standard bowel care; SNS = sacral nerve stimulation; TAI = transanal irrigation.



**TABLE 3** - Economic data. Costs related to SBC treatment

Resources	Costs (unit)	Frequency	Yearly costs
<i>SBC</i>			
Bulking agent: Psylllogel (20 units)	€7.00	Daily	€336.00
Softener: Vaseline oil	€5.00	Daily	€10.00
Stimulant: Bisacodyl	€2.50	Every other day	€30.00
Osmotic: Movicol	€13.15	Daily	€236.70
Suppository glycerin	€1.50	Every other day	€18.00
Suppository bisacodyl	€7.90	Every other day	€284.40
Enema (1 unit)	€3.00	Every other day	€540.00
Anal plug	€43.68	Daily and per FI episode	€1,572.48
Incontinence pad	€11.44	Daily and per FI episode	€274.56
<i>Surgical Interventions</i>			
SNS procedure	€2,700.00	One-off	€2,700.00
SNS follow-up	€12.91	Every 7 years	€12.91
SARS procedure	€9,172.00	One-off	€9,172.00
SARS follow-up	€12.91	Two-monthly consultations	€309.84
ACE procedure	€4,503.93	One-off	€4,503.93
ACE follow-up	€12.91	Two-monthly consultations	€309.84
<i>Stoma Surgery</i>			
Surgery	€5,154.00	One-off	€5,154.00
Colostomy bag (pack of 30)	€60.00	Twice daily	€1,440.00
Belt (pack of 1)	€15.00	Monthly	€180.00
Skin barrier (pack of 30)	€25.88	Twice daily	€621.12
Adhesive remover (pack of 30)	€17.41	Twice daily	€417.84
<i>HCP Visits</i>			
Consultant	€20.66	2 TAI; 3 SBC (annually)	€61.98
Dietitian	€20.66	0.19 TAI; 0.57 SBC (annually)	€11.78
General practitioner	€20.66	2.89 TAI; 3.75 SBC (annually)	€77.48
<i>Adverse Events</i>			
<i>Hospitalizations</i>			
Gastrointestinal infections	€3,236.00	0.28 TAI; 1.37 SBC (annually)	
Pressure ulcer management	€4,290.00		€4,433.32
Falls or other trauma	€2,707.16		€5,877.30
Intestinal obstruction	€4,500.00		€3,708.81
Abdominal pain	€1,666.53	4.5 SBC (annually)	€20,250.00
			€2,283.15

ACE = antegrade continence enema; FI = fecal incontinence; HCP = health care professional; SARS = sacral anterior root stimulation; SBC = standard bowel care; SNS = sacral nerve stimulation; TAI = transanal irrigation.



**TABLE 4** - Economic data. Costs related to TAI treatment

Resources	Costs	Frequency	Yearly costs
<b>TAI</b>			
Electronic Smart System (one device Navina Smart)	€434.37	Irrigation every other day; replaced every 24 months	€217.17
Rectal catheters (10 single use)	€14.18	Irrigation every other day; 20 per year	€283.60
Consumable set	€21.21	Irrigation every other day; replaced every month (11)	€2,565.97
Tubes set	€27.50	1	€27.50
Initial consultation	€20.66	One-off	€20.66
Follow-up phone call	€12.91	3	€38.73
<i>HCP Visits</i>		2 TAI; 3 SBC (annually)	
Consultant	€20.66	0.19 TAI; 0.57 SBC (annually)	€ 41.32
Dietitian	€20.66	2.89 TAI; 3.75 SBC (annually)	€ 3.93
General practitioner	€20.66		€ 59.71
<i>Adverse Events</i>		0.28 TAI; 1.37 SBC (annually)	
<i>Hospitalizations</i>			
Gastrointestinal infections	€3,236.00		€906.08
Pressure ulcer management	€4,290.00		€1,201.20
Falls or other trauma	€2,707.16	4.5 SBC (annually)	€758.00
Intestinal obstruction	€4,500.00		€4,500.00
Abdominal pain	€1,666.53		€466.63

*Electronic Smart system:* 1 Navina Smart control unit (400 uses), 1 power adapter (multiple use), 1 cable (multiple use), 1 tube set (100 uses), 2 rectal catheters regular (single use), 1 Navina case (multiple use), 1 accessory set (multiple use), 1 water container 1.5 L (15 uses).

*Tube set:* 1 catheter/cone tube (100 uses), 1 water container tube (100 uses).

*Consumable set:* 1 water container 1.5 L (15 uses), 15 Navina catheters regular (single use).

HCP = health care professional; SBC = standard bowel care; TAI = transanal irrigation.

### Sensitivity analysis

A multivariate sensitivity analysis was conducted to evaluate the impact of simultaneous variations of parameters on the model results. Two distributions were used, selected in accordance with the characteristics of the different parameters. Beta distributions were applied to effectiveness, utilities, and transition probabilities, while gamma distributions were employed to cost parameters. The sensitivity analysis was accomplished using a total of 1,000 Monte Carlo simulations.

## Results

### Cost-effectiveness

**TABLE 5** - Cost-effectiveness results. Model results in terms of costs, QALYs, and savings for treatment options over the 30-year time horizon

	SBC	TAI	Outcome
Costs	€158,887.43	€92,786.13	–
QALYs	10.95	11.38	–
Incremental QALYs	–	–	0.43
Incremental costs	–	–	€66,101.30
NMB	–	–	€81,087.06

NMB = net monetary benefit; QALY = quality-adjusted life year; SBC = standard bowel care; TAI = transanal irrigation.

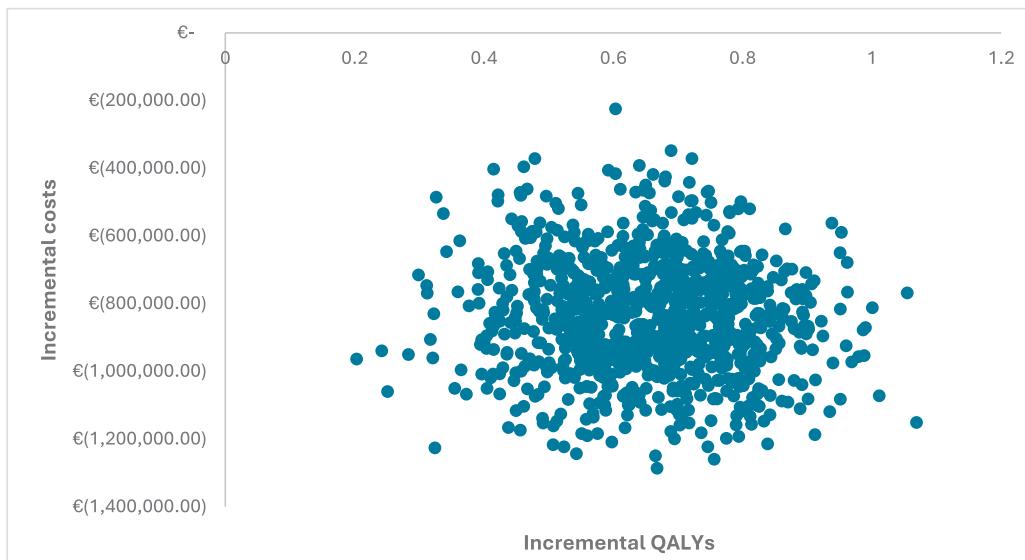
Table 5 presents a comprehensive overview of the results obtained through a comparative analysis of the treatments with SBC and TAI. Treatment with TAI was dominant, implying that it was less expensive and resulted in enhanced health outcomes when considering a population of 1,000 individuals over a 30-year period. Notably, the costs associated with SBC exceeded those associated with TAI. Treatment with TAI has the potential to yield savings of €66,101 and 0.43 QALYs per patient over 30 years. In addition, treatment with TAI is correlated with a reduction in the probability of surgical interventions, stoma creation, adverse events, and HCP visits. The NMB was estimated to be €81,087 per patient over 30 years.

### Sensitivity analysis

The results of the multivariate probabilistic sensitivity analysis comparing SBC to TAI are shown in the cost-effectiveness plane in Figure 2. This analysis illustrates that over 90% of the 1,000 Monte Carlo simulations fall in the first quadrant of the cost-effectiveness plane, demonstrating the dominance of Navina Smart TAI compared to SBC alone.

## Conclusion

This analysis determined that the treatment with Navina Smart TAI is cost-effective when compared to SBC. Navina



**FIGURE 2** - CEAC plane. Results of the multivariate sensitivity analysis. The figure shows the results of the multivariate sensitivity analysis on a CEAC. The CEAC plane plots incremental costs on the y-axis and incremental qualities (or QALYs) on the x-axis. The negative values indicate that the intervention or treatment being analyzed is associated with cost savings compared to an alternative intervention or treatment. The x-axis represents incremental QALYs that are a measure of the effectiveness or health outcomes resulting from an intervention. CEAC = cost-effectiveness acceptability curve; QALYs = quality-adjusted life years.

Smart TAI for the treatment of NBD can have significant positive effects on the Italian NHS, primarily in terms of cost savings. In Italy, the cost savings are estimated to be €66,101 per patient over a 30-year time horizon. This result is associated with the significant benefits that patients treated with Navina Smart TAI experience because of the lower probability of undergoing negative symptoms, visits, and surgical interventions.

The dominance of TAI has been confirmed in other studies (3,8,15). Emmanuel et al (3) reported that TAI was associated with significant reductions in fecal incontinence episodes, UTIs, and the likelihood of stoma surgery, improving QALYs and reducing lifetime costs per patient by GBP 21,768. Similar results were presented by Sengoku et al (8) and Christensen et al (15). Dale et al (5) confirmed the efficacy of Navina Smart TAI in improving patients' conditions over time but did not find the device to be cost-effective. The difference in savings between Emmanuel et al (3) and the present analysis can be primarily explained by the lower tariffs for outpatient services set by the Italian NHS compared to the British healthcare system in the administration of TAI. In addition, Emmanuel et al (4) highlighted a 60% reduction in severe NBD symptoms with Navina Smart TAI. Nonetheless, these symptoms were not included in this analysis, potentially indicating a more favorable cost-effectiveness when considering symptom reductions.

The model used in the analysis is a modified version of a model previously developed and published in other research publications by the same authors (26-28). This adaptation accommodated specific variables or parameters relevant to the current study and adjusted its applicability to the context under investigation.

This model has certain limitations worth noting. First, it includes costs from the British context when the corresponding costs were unavailable in the Italian context. This can be problematic because the British system may use different suppliers and medical protocols that, in some cases,

may not easily apply to the Italian system. Then, the model is simulation-based and provides a hypothetical scenario rather than being grounded on real data and real patients where unexpected adverse events may occur as opposed to statistical projections. In this context, our study should be considered as complementary to existing clinical studies. The availability of real-world data would certainly improve the quality of information used to populate the model. Specifically, data on the costs of the compared treatments should take into account elements of variability stemming from organizational factors related to the facilities where the treatments are administered. Personnel costs and technological equipment can have a significant impact on the outcomes. In this regard, it is relevant to note that the model can be easily adapted to accommodate future data availability. Also, the model employs a 30-year time horizon during which new technologies and medical procedures may emerge and fundamentally change the healthcare frame of reference for patients. In conclusion, an additional limitation of this study regards the pyramid treatment model as it exclusively compares one second-line alternative with SBC. Further research should focus on the comparison between different alternatives within the second line. In this way, it will be possible to gain a more comprehensive understanding of the cost-effectiveness of different treatment options at this stage. Moreover, this study did not include training costs associated with Navina Smart TAI for healthcare staff and patients due to a lack of robust information available for an accurate estimation.

The model of this study exhibits various strengths. The model allows a seamless integration as new data become available, with the possibility of readily exchanging real and simulated data. In addition, the model shows significant versatility across different medical contexts and scenarios, specifically when patients face linear fluctuations in their medical conditions. In this case, the probability of change in health status can be used to perform simulations. Finally, this model

can be helpful for decision-makers in the healthcare regulatory, and governmental national authorities when allocating scarce resources in national health systems. Regulators tend to overlook the long-term cost savings that medical devices imply if immediate costs are significant. Public health regulators have faced growing pressure to control the costs because of policies aimed at containing public debt, a trend that has been common in Europe in recent years (29). Hence, regulators may have the propensity to maintain existing treatments, unless long-term savings are explicitly demonstrated and substantial. In these cases, the SBC can be erroneously favored because it maintains the costs unchanged; however, improvements in patients' condition and cost savings can reduce the health system budgets over a longer period of time if cost savings are fully appreciated.

This study confirms that Navina Smart TAI, in comparison with SBC treatment, shows cost-saving benefits for the Italian NHS, with a potential cost reduction of €66,101 per patient and a corresponding QALY gain of 0.43. The findings of this study will encourage the treatment according to the individual patient's specific condition.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Financial support:** This article was funded thanks to a partial unconditional grant from Wellspect AB. The views expressed in the article are those of the authors and do not necessarily represent the views of the funders or the authors' institutions. Matteo Ruggeri received no fees or financial grants for participating in this project.

**Data availability statement:** The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and/or its supplementary materials.

**Authors contribution:** MR: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology; AS: Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Project administration, Resources, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing; SC: Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Software, Writing – original draft; GR: Conceptualization, Visualization, Validation

## References

- Bennett J, Das JM, Emmady PD. Spinal cord injuries. StatPearls Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022. [PubMed](#)
- Altems, Valutazione HTA del dispositivo medico Peristeen Plus®. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Emmanuel A, Kumar G, Christensen P, et al. Long-term cost-effectiveness of transanal irrigation in patients with neurogenic bowel dysfunction. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159394. [CrossRef PubMed](#)
- Emmanuel A, Kurze I, Krogh K, et al. An open prospective study on the efficacy of Navina Smart, an electronic system for transanal irrigation, in neurogenic bowel dysfunction. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245453. [CrossRef PubMed](#)
- Dale M, Morgan H, Carter K, White J, Carolan-Rees G. Peristeen transanal irrigation system to manage bowel dysfunction: a NICE medical technology guidance. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(1):25-34. [CrossRef PubMed](#)
- Knowles CH, Booth L, Brown SR, et al. Non-drug therapies for the management of chronic constipation in adults: the CapaCITY research programme including three RCTs. *Programme Grants for Applied Research*. 2021;9(14):1-134. [CrossRef PubMed](#)
- Musco S, Bazzocchi G, Martellucci J, et al. Treatments in neurogenic bowel dysfunctions: evidence reviews and clinical recommendations in adults. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020; 56(6):741-755. [PubMed](#)
- Sengoku A, Noto S, Nomi M, Emmanuel A, Murata T, Mimura T. Cost-effectiveness analysis of transanal irrigation for managing neurogenic bowel dysfunction in Japan. *J Health Econ Outcomes Res*. 2018;6(1):37-52. [CrossRef PubMed](#)
- Sakakibara R. Gastrointestinal dysfunction in movement disorders. *Neurol Sci*. 2021;42(4):1355-1365. [CrossRef PubMed](#)
- Hultling C. Neurogenic bowel management using transanal irrigation by persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(3):305-318. [CrossRef PubMed](#)
- Emmanuel AV, Krogh K, Bazzocchi G, et al; Members of working group on Trans Anal Irrigation from UK, Denmark, Italy, Germany, France and Netherlands. Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord*. 2013;51(10):732-738. [CrossRef PubMed](#)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Peristeen transanal irrigation system for managing bowel dysfunction. Feb. 23, 2018. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Juul T, Christensen P. Prospective evaluation of transanal irrigation for fecal incontinence and constipation. *Tech Coloproctol*. 2017;21(5):363-371. [CrossRef PubMed](#)
- Wellspect Italia. Navina Medical Internal Documents. Wellspect Italia; 2024.
- Christensen P, Andreasen J, Ehlers L. Cost-effectiveness of transanal irrigation versus conservative bowel management for spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2009;47(2):138-143. [CrossRef PubMed](#)
- Emmanuel A, Collins B, Henderson M, Lewis L, Stackhouse K. Development of a decision guide for transanal irrigation in bowel disorders. *Gastrointest Nurs*. 2019;17(7):24-30. [CrossRef](#)
- Bardsley A. Transanal irrigation systems for managing bowel dysfunction: a review. *Gastrointest Nurs*. 2020;18(5):18-28. [CrossRef](#)
- Crawshaw A, Marshall J, Bartolo DC, et al. Evaluating gravity versus pump irrigation for bowel dysfunction. *Gastrointest Nurs*. 2009;7(7):34-42. [CrossRef](#)
- Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI). Our industry: facts, figures and industry data. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Ministero della Salute. Gazzetta Ufficiale. Prestazioni Di Assistenza Specialistica Ambulatoriale – Allegato 3. Jan. 28, 2013. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Ministero della Salute. Gazzetta Ufficiale. Tariffe Delle Prestazioni Di Assistenza Ospedaliera Per Acuti, Per Tipo Di Ricovero – Allegato 1. Jan. 28, 2013. [Online](#). (Accessed June 2024)
- UK Drug Database. UK Drug Information. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Analytic Health. Data-driven actionable insights. [Online](#). (Accessed June 2024)
- National Health System Business Service Authority (NHS BSA). NHS Prescription Services, Drug Tariff. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Fattore G. A proposal for guidelines for the economic evaluation of health interventions in Italy. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
- Ruggeri M, Signorini A, Caravaggio S, et al. Estimation model for healthcare costs and intensive care units access for Covid-19 patients and evaluation of the effects of remdesivir



- in the Portuguese context: hypothetical study. *Clin Drug Investig.* 2022;42(4):345-354. [CrossRef PubMed](#)
27. Ruggeri M, Signorini A, Caravaggio S, et al. Modeling the potential impact of remdesivir treatment for hospitalized patients with COVID-19 in Saudi Arabia on healthcare resource use and direct hospital costs: a hypothetical study. *Clin Drug Investig.* 2022;42(8):669-678. [CrossRef PubMed](#)
  28. Ruggeri M, Signorini A, Drago C, Rosiello F, Marchetti M. Model for estimating the healthcare costs and capacity of intensive care units in Italy in the treatment of patients with COVID-19: remdesivir impact assessment. *AboutOpen.* 2020;7(1):95-102. [CrossRef](#)
  29. Rechel B. Funding for public health in Europe in decline? *Health Policy.* 2019;123(1):21-26. [CrossRef PubMed](#)

# Modello predittivo di *policy* per una migliore gestione della broncopneumopatia cronica ostruttiva: implicazioni economico-organizzative nel contesto sanitario italiano

Debora Antonini<sup>1</sup>, Fausto De Michele<sup>2</sup>, Claudio Micheletto<sup>3</sup>, Dejan Radovanovic<sup>4</sup>, Michele Basile<sup>1</sup>, Eugenio Di Brino<sup>1</sup>, Agostino Fortunato<sup>1</sup>, Valentina Donati<sup>5</sup>, Filippo Rumi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ALTEMS Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Antonio Cardarelli, Napoli - Italy

<sup>3</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Verona - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano, UOC Pneumologia, Ospedale L. Sacco, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano - Italy

<sup>5</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

## Policy predictive model for better management of chronic obstructive pulmonary disease: economic-organisational implications in the Italian healthcare system

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) represents a significant public health problem in Italy, with a high prevalence and a substantial economic burden on the National Health Service (NHS). Effective management of the disease is crucial for reducing exacerbations and improving patients' quality of life.

**Methods:** This study employs a dynamic predictive model to assess the economic impact of implementing three specific health policies aimed at improving COPD management over a five-year horizon. The analysis is conducted from the perspective of the NHS, focusing on the direct costs associated with disease management.

**Results:** The implementation of the proposed policies demonstrated potential significant savings in direct healthcare costs. The first policy, focused on increasing therapeutic adherence, generated an estimated savings of 202 million €. The second, concerning the wider use of triple therapies, led to savings of about 142 million €. Finally, the third policy, aimed at reducing the delay in prescribing appropriate therapies, contributed to an additional saving of over 175 million € in the time horizon considered in the analysis. Overall, these results suggest a substantial improvement opportunity in COPD management, with significant economic benefits for the Italian NHS.

**Conclusion:** The study confirms the importance of targeted policies in the management of COPD, highlighting how strategic interventions can lead to significant resource savings while simultaneously improving patient care. These results provide a solid foundation for further research and serve as a useful guide for decision-makers in planning effective intervention strategies, aimed at optimizing resources and enhancing disease management in the Italian healthcare context.

**Keywords:** Budget impact model, Chronic obstructive pulmonary disease, Policy making in healthcare, Predictive model

## Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia dell'apparato respiratorio caratterizzata da un'ostruzione irreversibile delle vie aeree di entità variabile a

seconda della gravità. La condizione è solitamente progressiva ed è associata a uno stato di infiammazione cronica delle vie aeree (1, 2). Le Linee Guida *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2023 evidenziano come la BPCO sia una delle principali cause di mortalità a livello globale (3). Inoltre, le esacerbazioni da cui è caratterizzata la condizione possono determinare frequenti ricoveri ospedalieri, con conseguenti effetti significativi sui costi sanitari e sulla qualità della vita dei pazienti (3). In Italia, la BPCO rappresenta un importante problema di salute pubblica, con una prevalenza stimata tra il 2,40% e il 3,30% della popolazione adulta (4). Tuttavia, si ritiene che la prevalenza attesa della condizione sia del 5-6%. Tali dati evidenziano una

Received: May 6, 2024

Accepted: October 13, 2024

Published online: November 20, 2024

This article includes Supplementary Material

Indirizzo per la corrispondenza:

Debora Antonini

email: [debora.antonini@unicatt.it](mailto:debora.antonini@unicatt.it)



significativa sottostima del numero di pazienti con diagnosi di BPCO a causa di una diagnosi mancata o tardiva. Secondo le principali Linee Guida internazionali e nazionali la diagnosi di BPCO è fondata sulla presenza di una sintomatologia respiratoria persistente (p. es., tosse, escreato, dispnea da sforzo) in pazienti con una storia di esposizione a fattori di rischio e sulla successiva esecuzione, al fine di verificare l'effettiva presenza di un'ostruzione bronchiale persistente, dell'esame spirometrico (3, 5-7). Attualmente non esiste una cura efficace per ripristinare la funzionalità respiratoria persa a causa della patologia. Esistono comunque dei trattamenti per la gestione della malattia che consentono il rallentamento del declino della funzionalità respiratoria, la riduzione dei sintomi, la prevenzione di eventuali complicanze, come le riacutizzazioni, e un miglioramento in termini di sopravvivenza. I farmaci più indicati per la BPCO sono i broncodilatatori, somministrati per via inalatoria singolarmente o in combinazione, che permettono di migliorare la dilatazione delle vie aeree, garantendo così il maggior flusso possibile di aria. Per le forme più gravi si utilizzano i corticosteroidi per via inalatoria (ICS), i quali sono associati ai broncodilatatori per ridurre il numero delle riacutizzazioni, in particolare in coloro che presentano eosinofilia.

Oltre ai farmaci sopra definiti, esistono altre possibili opzioni terapeutiche non farmacologiche, come per esempio l'ossigenoterapia e la ventilazione meccanica non invasiva, per le forme più gravi caratterizzate da insufficienza respiratoria ipossica o ipossico-iperapnica (2, 8). La gestione della BPCO prevede una continua valutazione della risposta al trattamento, con eventuali aggiustamenti in base all'evoluzione della malattia. Tuttavia, dato il rilevante *burden* epidemiologico che contraddistingue la BPCO, un'adeguata gestione della condizione non è priva di problematiche. Nel corso degli anni sono state messe in atto modifiche organizzative per una migliore gestione, in termini sia di diagnosi che di trattamento. Tra queste, la più recente modifica è stata apportata dalla Nota 99, entrata in vigore il 1° settembre 2021, la quale prevede, per favorire una migliore gestione della BPCO, una stratificazione funzionale dei pazienti e il riconoscimento del ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) per la prescrizione dei farmaci inalatori (in mono, duplice o triplice associazione estemporanea) indicati nella terapia di mantenimento dei pazienti con BPCO, lasciando allo specialista la prescrizione delle triplici associazioni fisse (9).

In aggiunta agli aspetti prettamente organizzativi, per una corretta gestione della BPCO è fondamentale che i pazienti siano ben informati sui farmaci prescritti e che comprendano i corretti dosaggi e le modalità di somministrazione, al fine di promuovere l'aderenza al trattamento e di massimizzare i benefici terapeutici. Di fatto, dalle Linee Guida GOLD 2023 (3) emerge come, per una più efficace gestione della BPCO, occorra incentivare innanzitutto un più alto livello di aderenza al trattamento, agendo contestualmente a una riduzione della complessità terapeutica. Per promuovere tali azioni, attualmente si hanno programmi di auto-monitoraggio e di auto-gestione dei medicinali, nonché la prescrizione e l'utilizzo di regimi semplificati di trattamento (9-12). In questo contesto, la triplice terapia a unico inalatore rappresenta un approccio ideale, poiché consente di somministrare più

farmaci in un'unica soluzione, migliorando l'aderenza e l'efficacia del trattamento. Pertanto, l'implementazione di *policy* volte ad aumentare l'aderenza terapeutica e il maggiore utilizzo delle triplici terapie a unico inalatore può determinare un miglioramento della qualità della vita dei pazienti e ottimizzare al contempo l'uso delle risorse sanitarie. In aggiunta a tali aspetti, le Linee Guida GOLD 2023 (3) evidenziano come, per una migliore gestione della condizione, sia di fondamentale importanza la prescrizione tempestiva del trattamento più adeguato per i pazienti. Questo di fatto permetterebbe di prevenire le esacerbazioni e di migliorare gli esiti clinici. Tuttavia, attualmente si osserva un ritardo significativo nella prescrizione delle triplici terapie, il che impedisce ai pazienti eleggibili di beneficiare dei trattamenti più efficaci in maniera tempestiva. Pertanto, l'implementazione di *policy* volte a ridurre il *delay* prescrittivo delle triplici terapie permetterebbe di ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, attraverso una riduzione del carico della malattia e dei costi associati alle esacerbazioni evitabili.

Sulla base delle osservazioni evidenziate rispetto all'attuale gestione della BPCO, il presente lavoro si pone l'obiettivo di definire *policy* utili per una più adeguata ed efficiente gestione dei pazienti affetti dalla condizione e di valutare l'impatto in termini economico-organizzativi che la loro introduzione comporterebbe all'interno del contesto sanitario italiano.

## Metodi

Al fine di valutare l'impatto economico derivante dall'implementazione di *policy* volte a migliorare l'attuale gestione dei pazienti affetti da BPCO nel contesto sanitario italiano, è stato sviluppato un modello predittivo dinamico dal punto di vista epidemiologico, in un orizzonte temporale pari a cinque anni. La prospettiva di analisi è del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), con la conseguente valutazione degli input diretti sanitari legati alla gestione della BPCO nel contesto sanitario italiano. Per quanto concerne la valorizzazione dell'impatto economico, è stata utilizzata un'analisi di *budget impact* (BIA). La BIA prevede la comparazione di due scenari: lo scenario corrente (scenario "AS IS"), il quale rispecchia l'attuale pratica clinica per i pazienti affetti da BPCO, e lo scenario *revised* (scenario "TO BE"), nel quale si implementerà la *policy* scelta. Successivamente alla definizione dei due scenari, al fine di identificare l'impatto che l'introduzione di ciascuna *policy* comporta nel contesto indagato, si effettuerà un'analisi differenziale degli stessi. Più nel dettaglio, sulla base dei principali *unmet clinical needs* dei pazienti affetti da BPCO, sono 3 le *policy* di cui si valuterà l'impatto:

- *Policy 1: policy* volta ad aumentare l'aderenza alle terapie prescritte;
- *Policy 2: policy* volta a incentivare un maggiore utilizzo di triplici terapie a unico inalatore;
- *Policy 3: policy* volta a una riduzione del *delay* prescrittivo delle triplici terapie per la popolazione eleggibile.

Infine, con l'obiettivo di analizzare la robustezza dei risultati ottenuti, è stata condotta una valutazione analitica, mediante molteplici simulazioni basate su valori predefiniti,



di ciascun parametro principale delle tre *policy* indagate, ovvero: la percentuale di aderenza alle terapie prescritte, la percentuale di utilizzo delle triplici terapie a unico inalatore e l'arco temporale relativo al ritardo diagnostico nella prescrizione delle triplici terapie per la popolazione eleggibile.

### Popolazione

Il modello considera una popolazione iniziale di 32.387.825 soggetti, ovvero la popolazione italiana con un'età superiore a 45 anni residente al 1° Gennaio 2023 (13). A partire da tale popolazione e utilizzando il tasso di prevalenza della BPCO, rispettivamente pari al 2,40% per le donne e al 3,30% per gli uomini (3), è stato possibile stimare il numero di soggetti con diagnosi di BPCO a livello nazionale, complessivamente pari a 914.088.

A partire dall'edizione del 2017, le raccomandazioni internazionali GOLD classificano i pazienti con BPCO in diversi gruppi di rischio, al fine di determinare l'approccio terapeutico iniziale più adeguato. Le quattro classi di rischio (A, B, C e D) sono basate sull'intensità della sintomatologia respiratoria e sul numero/gravità di riacutizzazioni bronchiali verificatesi nell'anno precedente (14).

Pertanto, per un'analisi più dettagliata, tenendo conto delle classi di rischio GOLD 2017 (14), sono stati identificati, sulla base delle informazioni presenti nello studio condotto da Soriano J.B. et al. (15), gli indici epidemiologici di prevalenza di tali sottogruppi di pazienti e le probabilità di transizione tra le diverse classi di rischio. Più nel dettaglio, lo studio condotto da Soriano J.B. et al. (15) ha visto la definizione delle probabilità di transizione (Materiali Supplementari, Tab. S1) di un modello di Markov a 4 stadi, i quali rappresentano i diversi stadi di gravità che contraddistinguono la BPCO nel corso del tempo, vale a dire stadio A, stadio B, stadio C e stadio D (Fig. 1).

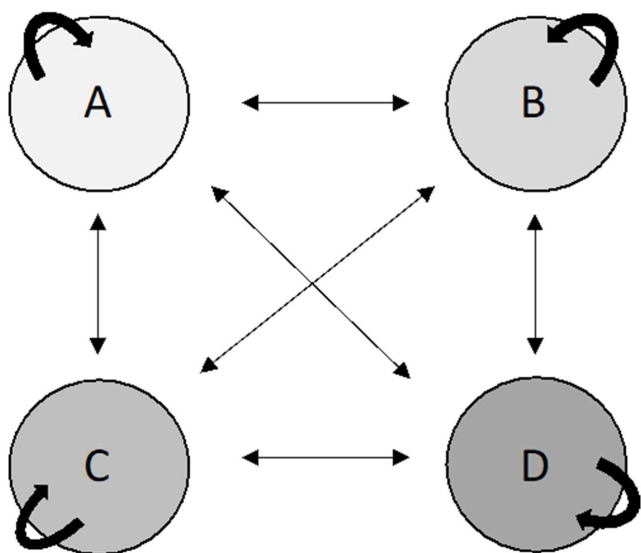


Fig. 1 - Rielaborazione dei Modelli di Markov dello studio condotto da Soriano J.B. et al. nel 2018 (15)

È tuttavia importante sottolineare come la classificazione delle quattro classi di rischio sia stata recentemente rivista nell'edizione del report GOLD 2023 (3), mantenendo le precedenti classi di rischio A e B, ma fondendo le precedenti classi C e D in un'unica classe denominata "E" (elevato rischio di riacutizzazioni indipendentemente dalla sintomatologia).

Pertanto, in assenza di evidenze scientifiche in riferimento alla distribuzione della popolazione aggiornate rispetto alla nuova classificazione rappresentata dalle classi A, B ed E, all'interno della presente analisi si è assunto che i pazienti affetti da BPCO di stadio E siano la somma dei pazienti affetti da BPCO di stadio C e D.

### Data input

Coerentemente con la prospettiva del SSN, si è proceduto ad identificare, per ciascuna classe di rischio della condizione, le principali risorse dirette sanitarie legate alla gestione della BPCO, in termini di diagnosi, di trattamento e di gestione degli eventi avversi. La definizione di tali parametri ha posto le basi per lo sviluppo dello scenario "AS IS" (Materiali Supplementari, Tab. S2) (16-18).

In termini di strategie di trattamento, all'interno del modello è stata definita la percentuale di utilizzo, per ciascuno stadio di gravità della malattia, delle principali strategie terapeutiche attualmente utilizzate per la gestione della BPCO nel contesto sanitario italiano (Materiali Supplementari, Tab. S3) (19). Dall'analisi della letteratura sono state inoltre identificate una percentuale generale di aderenza al trattamento farmacologico per la gestione della BPCO pari al 19,5% (10) e una specifica aderenza terapeutica per l'utilizzo delle triplici terapie fisse pari al 29,0% (11). Infine, per una rappresentazione quanto più fedele dell'attuale gestione della condizione, all'interno dello scenario "AS IS", sulla base delle attuali evidenze in letteratura, si è definito un *delay* nella prescrizione delle triplici terapie pari a 12 mesi (20), il quale comporta un aumento del 60% nel numero di esacerbazioni moderate e severe (21).

Sulla base dei *data input* definiti per lo scenario "AS IS", all'interno del modello sono stati definiti i parametri specifici per l'implementazione di ciascuna *policy* indagata. La specifica variazione dell'*input* caratteristico di ciascuna *policy*, ovvero l'aderenza terapeutica (*Policy 1*), l'utilizzo delle triplici terapie (*Policy 2*) e il ritardo nella prescrizione delle triplici terapie (*Policy 3*), determina la trasformazione di determinati parametri per ciascuna *policy* indagata, risultando essenziale per lo sviluppo dei diversi scenari "TO BE".

Nel dettaglio, in riferimento alla *Policy 1*, è stata assunta, a seguito di una maggiore aderenza terapeutica, una riduzione per i pazienti aderenti delle visite ospedaliere del 18,50% (22), delle visite ambulatoriali dello 0,20% (23) e degli accessi al Pronto Soccorso (PS) del 18,50% (22) (Tab. 1). Relativamente alla *Policy 2*, all'interno del modello è stato assunto un maggiore utilizzo delle triplici terapie e in particolare delle triplici terapie fisse (Tab. 1). Infine, per lo sviluppo dello scenario "TO BE" relativo alla *Policy 3* è stato assunto un ritardo nella prescrizione delle triplici terapie pari a 3 mesi, il quale comporta un aumento del 15% nel numero di esacerbazioni moderate e severe (21) (Tab. 1).

TABELLA 1 - Parametri indagati dalle tre *policy* all'interno dello scenario "AS IS" e dello scenario "TO BE"

Parametri <i>Policy</i> 1: <i>policy</i> volta ad aumentare l'aderenza alle terapie prescritte						
Input	Scenario "AS IS"			Scenario "TO BE"		
	Stadio A	Stadio B	Stadio E	Stadio A	Stadio B	Stadio E
Aderenza alle strategie terapeutiche (%)	19,5%			39,5%		
Aderenza alle triplici terapie fisse (%)	29,0%			58,0%		
Ospedalizzazioni (n)	0,35	0,41	0,63	0,29	0,33	0,51
Visite ambulatoriali (n)	1,93	2,52	3,76	1,93	2,51	3,75
Accessi al PS (n)	0,09	0,10	0,35	0,07	0,08	0,29
Parametri <i>Policy</i> 2: <i>policy</i> volta a incentivare un maggiore utilizzo di triplici terapie a unico inalatore						
Strategie terapeutiche	Scenario "AS IS"			Scenario "TO BE"		
	Stadio A	Stadio B	Stadio E	Stadio A	Stadio B	Stadio E
ICS/LABA	16,20%	19,75%	11,63%	16,20%	19,75%	11,63%
LABA/LAMA	19,01%	11,76%	16,63%	14,01%	6,76%	11,63%
Anticolinergici (LAMA)	30,99%	20,59%	15,02%	30,99%	20,59%	15,02%
Triplici terapie	<b>14,08%</b>	<b>34,03%</b>	<b>40,94%</b>	<b>19,08%</b>	<b>43,03%</b>	<b>45,94%</b>
• <i>Triplici terapie fisse (ICS/LABA/LAMA)</i>	14,34%	14,34%	14,34%	85,00%	85,00%	85,00%
• <i>Triplici terapie estemporanee (ICS + LABA/LAMA ICS/LABA + LAMA)</i>	85,66%	85,66%	85,66%	15,00%	15,00%	15,00%
LABA	4,23%	2,94%	2,14%	4,23%	2,94%	2,14%
Altre terapie	4,93%	2,94%	2,02%	4,93%	2,94%	2,02%
Nessuna terapia	10,56%	7,99%	11,62%	10,56%	3,99%	11,62%
Parametri <i>Policy</i> 3: <i>policy</i> volta a una riduzione del <i>delay</i> prescrittivo delle triplici terapie per la popolazione eleggibile						
Input	Scenario "AS IS"			Scenario "TO BE"		
	Stadio A	Stadio B	Stadio E	Stadio A	Stadio B	Stadio E
<i>Delay</i> prescrittivo	12 mesi			3 mesi		
% di aumento delle esacerbazioni moderate/severe a seguito dell'utilizzo tardivo di triplici terapie	60%			15%		
Esacerbazioni moderate (n)	0,66	0,64	3,44	0,47	0,46	2,47
Esacerbazioni severe (n)	0,14	0,16	0,56	0,10	0,12	0,40

### Cost analysis

La valorizzazione economica degli input diretti sanitari è stata stimata attraverso l'utilizzo dei tariffari nazionali e delle fonti disponibili in letteratura che riportano i costi relativi al contesto sanitario italiano.

Nello specifico, per la definizione dei costi legati agli esami ematochimici, alle visite ambulatoriali, all'emogasanalisi, alla radiografia al torace e alla diagnostica di II livello è stato utilizzato il "Nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale" (24). Per la valorizzazione economica delle ospedalizzazioni è stato utilizzato lo studio condotto da Koleva D. et al. nel 2007, attualizzato al 2023 (25, 26). Tale processo ha determinato un costo unitario

per le ospedalizzazioni correlate alla BPCO pari a 2.700,00 €. Per la definizione dei costi derivanti dall'insorgenza di esacerbazioni, queste ultime sono state differenziate sulla base del livello di gravità. Più nel dettaglio, alle esacerbazioni di grado moderato che richiedono il trattamento farmacologico è stato associato un costo unitario pari a 9,13 € (27), per le esacerbazioni di grado severo che richiedono l'accesso al PS è stato utilizzato un costo unitario pari a 261,35 € (28) e per le esacerbazioni di grado severo che richiedono un'ospedalizzazione è stato utilizzato il costo unitario di ospedalizzazione pari a 2.700,00 €. Infine, per la definizione dei costi legati alle diverse strategie terapeutiche utilizzabili per la gestione della BPCO, sono state utilizzate le liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (29, 30).





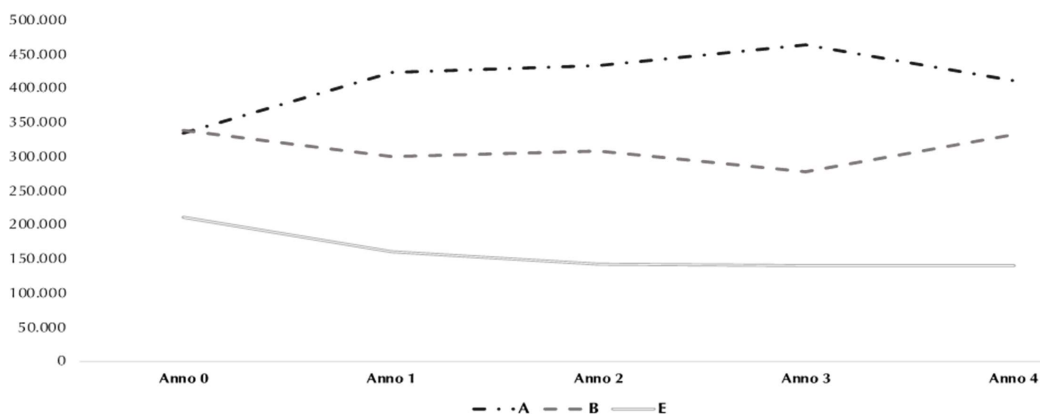
## Risultati

### Popolazione

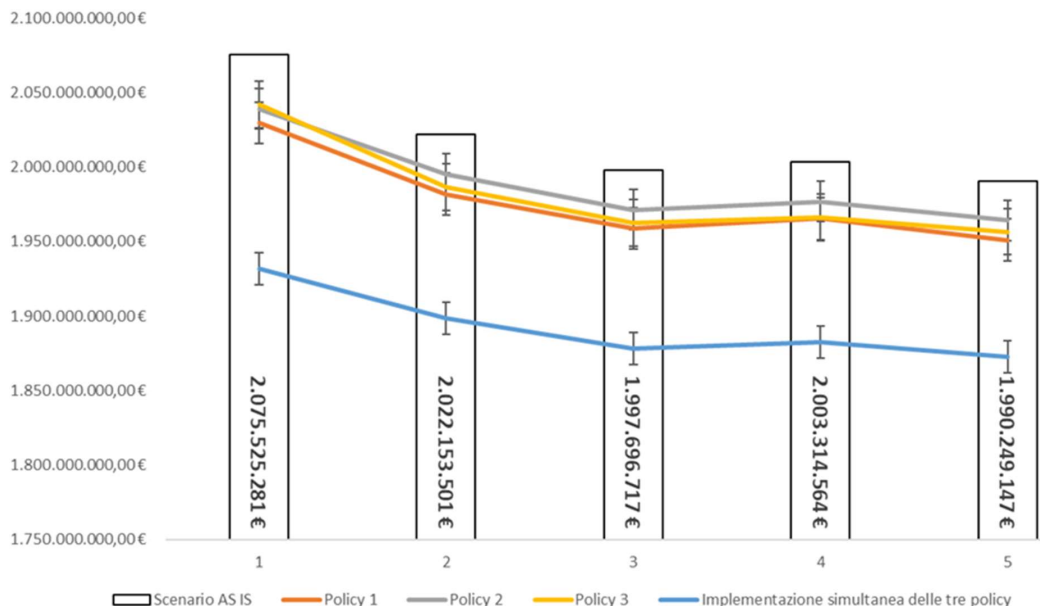
Sulla base degli aspetti epidemiologici e delle probabilità di transizione definite all'interno dello studio condotto da Soriano J.B. et al. (15), si riporta nella Tabella 2 la popolazione di pazienti affetti da BPCO considerata all'interno del modello predittivo nei 5 anni di analisi (Fig. 2).

**TABELLA 2** - Ripartizione della popolazione italiana affetta da BPCO rispetto alle Linee Guida GOLD 2023

	Anno 0	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
<b>A</b>	334.576	423.433	434.292	465.025	411.422
<b>B</b>	339.001	300.392	308.137	278.324	332.580
<b>E</b>	211.544	161.296	142.692	141.772	141.118



**Fig. 2** - Andamento epidemio-  
logico della popolazione nei  
3 stadi di crescente gravità  
della BPCO nei 5 anni oggetto  
di analisi



**Fig. 3** - Rappresentazione gra-  
fica dei risultati dello scenar-  
io "AS IS", dei tre scenari "TO  
BE" derivanti dall'imlemen-  
tazione della singola specifica  
*policy* indagata e dello scenar-  
io "TO BE" derivante dall'im-  
plementazione simultanea di  
tutte le *policy* indagate



**TABELLA 3** - Risultati dell'analisi di Analisi di Budget Impact (BIA) - comparazione dello scenario "AS IS" e dello scenario "TO BE"

SCENARIO "AS IS"					
	Anno 0	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
	2.075.525.281 €	2.022.153.501 €	1.997.696.717 €	2.003.314.564 €	1.990.249.147 €
SCENARIO "TO BE"					
	Anno 0	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4
<b>Policy 1</b>	2.029.725.450 €	1.981.713.424 €	1.958.897.006 €	1.965.299.416 €	1.951.034.063 €
<b>Policy 2</b>	2.039.128.889 €	1.995.307.151 €	1.971.355.754 €	1.976.768.499 €	1.964.132.205 €
<b>Policy 3</b>	2.041.837.614 €	1.986.458.704 €	1.962.534.615 €	1.966.365.802 €	1.956.560.356 €
<b>Implementazione simultanea delle tre policy</b>	1.931.863.136 €	1.898.365.473 €	1.878.300.224 €	1.882.564.333 €	1.872.461.730 €

l'implementazione della *Policy 2* ha evidenziato un potenziale risparmio complessivo di risorse sanitarie nei 5 anni oggetto di analisi pari a 142.246.714 €. Analogamente, l'introduzione della *Policy 3* ha rilevato un possibile risparmio di risorse sanitarie pari a 175.182.121 €. Infine, dal momento che ogni *policy* incide su parametri specifici, l'implementazione simultanea delle tre *policy* non comporta un impatto economico complessivo equivalente alla somma dei risultati delle singole *policy*. Di fatto, dall'analisi è emerso come l'implementazione simultanea delle tre *policy* comporti un potenziale risparmio complessivo di risorse sanitarie nei 5 anni oggetto di analisi pari a 625.384.313 €, il quale si tradurrebbe in un risparmio medio annuo del numero di ospedalizzazioni e di accessi al PS pari rispettivamente a 13.809 e 10.133.

Complessivamente, i risultati del modello predittivo suggeriscono dunque come l'introduzione delle tre *policy* indagate possa comportare contestualmente un miglioramento della gestione della BPCO e un generale beneficio in termini economico-organizzativi del contesto sanitario italiano.

L'impatto positivo, in termini di riduzione dei costi diretti sanitari, derivante dall'implementazione delle tre *policy* nel contesto sanitario italiano è stato confermato dalle tre simulazioni analitiche condotte sui principali parametri di ciascuna *policy*. Più nel dettaglio, dalla simulazione condotta sulla *Policy 1* è emerso come, all'aumentare del livello di aderenza alle strategie terapeutiche per la gestione della BPCO, aumenti il risparmio di risorse sanitario per il SSN. Al contrario, al diminuire del livello di aderenza terapeutica si determinerebbe un aggravio economico per il SSN (Materiali Supplementari, Tab. S4). Simili risultati sono altresì emersi dall'analisi condotta per la *Policy 2* (Materiali Supplementari, Tab. S5). Infine, dall'analisi mediante simulazione relativa al *delay* prescrittivo delle triplici terapie (*Policy 3*) è emerso come al diminuire del ritardo nelle tempistiche di prescrizione delle triplici terapie si ha un aumento dei risparmi di risorse economiche per il SSN (Materiali Supplementari, Tab. S6).

## Discussione

La BPCO è una malattia cronica dell'apparato respiratorio caratterizzata da frequenti riacutizzazioni che determinano un peggioramento del declino di funzionalità respiratoria,

qualità di vita e mortalità; inoltre, spesso evolvono in ricoveri ospedalieri, comportando non solo un peggioramento della qualità della vita dei pazienti, ma anche un notevole *burden* economico per il contesto sanitario. Per tale ragione risulta essere di fondamentale importanza una corretta gestione della condizione. Diversi sono i fattori che determinano una buona presa in carico della BPCO, come l'incremento dell'aderenza terapeutica e un'adeguata tempistica nella definizione e nella prescrizione della strategia di trattamento.

Attualmente, nel contesto sanitario italiano, nonostante siano stati attuati programmi per una più adeguata gestione della condizione (9), i pazienti affetti da BPCO presentano ancora molteplici *unmet clinical needs*. Per tale ragione, al fine di ottimizzare l'utilizzo delle già limitate risorse sanitarie, appare impellente la necessità di definire e introdurre strategie utili per migliorare la gestione dei pazienti con BPCO, in termini sia di corretta diagnosi che di percorsi terapeutici.

Per tale ragione, l'obiettivo del presente studio è stato quello di valutare l'impatto in termini economici di tre principali *policy*, definite sulla base degli *unmet clinical needs* emersi dall'analisi della letteratura corrente della BPCO, nel contesto sanitario italiano.

Dall'analisi dei risultati è emerso come la *policy* con un maggiore impatto in termini di benefici sia legata a una maggiore aderenza terapeutica. Dal modello si evidenzia come incentivare l'aderenza terapeutica per una migliore gestione della BPCO comporti un risparmio medio annuale per paziente in termini di costi diretti pari a 45,70 €. Simili risultati sono stati riscontrati anche a seguito dell'introduzione delle altre *policy* analizzate all'interno del presente studio. Di fatto, dai risultati è emerso come un'adeguata definizione della strategia terapeutica utile per la gestione della condizione e la riduzione nel ritardo di prescrizione della più adeguata terapia comportino un risparmio medio annuo per paziente rispettivamente pari a 32,14 € e 39,58 €.

Dalla valutazione complessiva delle tre *policy* analizzate emerge dunque come una migliore gestione della BPCO, incentivando una maggiore aderenza terapeutica, un maggiore utilizzo di strategie terapeutiche volte a promuovere l'aderenza, nonché un minor ritardo prescrittivo delle strategie terapeutiche più adeguate alla gestione di questa

condizione, comportino un beneficio in termini economici per il SSN. Inoltre, un efficientamento nella presa in carico dei pazienti affetti da BPCO, favorendo un miglioramento clinico per il paziente, potrebbe comportare un impatto positivo nella potenziale produttività da esso generata e dunque un potenziale impatto positivo in termini sia sociali che fiscali. A conferma di tali considerazioni, il modello predittivo illustrato è stato progettato con la capacità di incorporare simultaneamente stime relative ai costi indiretti e fiscali, ampliando così il suo ambito di applicazione. Ad esempio, ipotizzando per ciascuna delle tre *policy* proposte all'interno dello studio un impatto positivo del 10% sulla riduzione delle perdite di produttività legate alla condizione dei pazienti, ai risparmi calcolati in termini di costi diretti si dovrebbero aggiungere i potenziali risparmi in termini di costi indiretti derivanti da ciascuna *policy* indagata, in media pari a circa 45 milioni di euro annui. Tuttavia tali approfondimenti non sono stati riportati nel dettaglio a causa della scarsità di evidenze in letteratura utili per lo sviluppo di un modello predittivo robusto rispetto alla prospettiva sociale e fiscale.

Anche se con un diverso impatto, tutte le *policy* analizzate hanno evidenziato a seguito della loro implementazione un risparmio in termini economici, il quale, considerando il rilevante *burden* epidemiologico che contraddistingue la BPCO, risulta essere di particolare rilevanza per il contesto sanitario italiano.

A nostra conoscenza, questo è il primo studio condotto con l'obiettivo di valutare l'impatto che l'introduzione di diverse *policy* comporterebbe nella gestione della BPCO in Italia. Esso rappresenta dunque un possibile punto di partenza per ulteriori e più dettagliate indagini sulla tematica, nonché uno strumento utile per valutare la possibile introduzione di *policy* che comporterebbero, in termini sia clinici che economici, maggiori benefici per i pazienti, per il SSN e per la società.

L'analisi tuttavia non è priva di limitazioni. La prima limitazione concerne il mancato inserimento all'interno del modello dei costi derivanti dall'effettiva implementazione delle diverse *policy* indagate. Tale approccio è stato adottato in considerazione del fatto che per l'introduzione delle *policy* indagate non si renderebbero necessari ingenti investimenti finanziari, ma che al contrario sarebbe sufficiente un maggiore livello di raccomandazione rispetto a tali punti all'interno delle Linee Guida internazionali e nazionali.

La seconda limitazione riguarda i dati di prevalenza usati nel modello. Per rappresentare adeguatamente l'andamento epidemiologico della BPCO in Italia, non è stato possibile utilizzare i tassi di prevalenza dei diversi stadi di gravità disponibili in letteratura. Al contrario, sono stati impiegati i tassi di prevalenza dello studio di Soriano J.B. et al. (15), che ci hanno permesso di stimare, sulla base delle probabilità di transizione, la distribuzione della popolazione nei diversi stadi di salute durante l'orizzonte temporale dello studio. Questo approccio, validato da un *panel* di esperti della condizione nel contesto sanitario italiano, ha assicurato un allineamento con il modello comportamentale proposto dagli autori dello studio, garantendo coerenza e affidabilità nelle stime di prevalenza della malattia. La terza limitazione riguarda i tassi di incidenza e mortalità della BPCO. A causa della natura cronica

della patologia, non esistono studi internazionali o nazionali che consentano di stimare un tasso di incidenza della condizione. Pertanto, basandoci su un'analisi temporale della prevalenza, abbiamo assunto un andamento parallelo tra il tasso di incidenza e il tasso di mortalità della BPCO. La quarta limitazione è legata alla scarsa disponibilità di evidenze scientifiche specifiche per il contesto italiano. Di fatto, in assenza di studi specifici per l'Italia, all'interno del modello sono stati introdotti parametri provenienti da altri contesti internazionali. Tuttavia, per limitare il più possibile tale *bias*, abbiamo identificato dati relativi ad aree geografiche che potessero fornire stime ragionevolmente coerenti anche per il contesto italiano. La quinta limitazione dello studio è correlata alla necessità di allineare le evidenze scientifiche identificate in letteratura e utilizzate all'interno dell'analisi con le nuove raccomandazioni GOLD 2023 (3). Con tale obiettivo, per rappresentare i dati della nuova classe di rischio E, si è proceduto ad aggregare le informazioni identificate in letteratura relative alle classi C e D. Tale approccio ha lo scopo al contempo di semplificare la classificazione dei pazienti e di riflettere adeguatamente le raccomandazioni attuali per la gestione e il trattamento della BPCO. La sesta limitazione dello studio è legata ai parametri che variano a seguito dell'implementazione delle *policy* e che dunque incidono sui risultati. Di fatto, l'implementazione di ciascuna *policy* determina la variazione di specifici parametri e non dell'intero *data input* incluso nel modello. Infine, l'ultima limitazione dello studio riguarda la mancata valutazione del beneficio economico indiretto derivante dall'implementazione delle diverse *policy*, portando a una possibile sottostima dei risultati. Di fatto, il modello considera esclusivamente le variazioni economiche dirette legate ai parametri inclusi nell'analisi, senza tenere conto degli ulteriori benefici che una gestione più efficace della condizione e un miglioramento della qualità di vita dei pazienti potrebbero comportare. Ad esempio, un aumento dell'aderenza terapeutica ridurrebbe le ospedalizzazioni, come previsto dal modello. Tuttavia, la riduzione delle ospedalizzazioni non solo comporterebbe una riduzione dei costi ospedalieri diretti, ma rallenterebbe anche l'evoluzione della malattia, generando ulteriori risparmi grazie ad una gestione più efficiente della patologia e ad una riduzione di interventi futuri.

## Conclusioni

L'analisi presentata ha dimostrato come l'implementazione di *policy* volte a migliorare la gestione della BPCO, e in particolare una maggiore aderenza terapeutica comporterebbe non solo un efficientamento in termini economici e organizzativi del contesto sanitario italiano, ma anche un potenziale miglioramento in termini di qualità della vita dei pazienti, grazie alla diminuzione degli eventi acuti e delle ospedalizzazioni.

Il presente studio può essere considerato un punto di partenza sia per l'identificazione che per la misurazione degli elementi che influenzano maggiormente *policy* volte a un efficientamento nella gestione della BPCO. Ciò al fine di definire priorità di intervento e di orientare le decisioni. Modelli come questo possono rappresentare uno strumento prezioso per i *policy maker* nel settore sanitario, offrendo la possibilità

di ottimizzare l'allocazione delle risorse nell'ambito della gestione delle patologie croniche, che rappresentano una delle voci più importanti di spesa per il SSN. Attraverso l'impiego di questi modelli predittivi, è possibile identificare con maggiore precisione le aree di intervento prioritario, contribuendo significativamente all'efficienza del sistema sanitario nel suo complesso e migliorando l'*outcome* dei pazienti.

## Disclosures

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

**Financial support:** The realization of this research was financed with an unconditional contribution from AstraZeneca S.p.A.

AstraZeneca S.p.A. was not involved in the conduct of the study, the collection, analysis, interpretation of the data, the writing of this article or the decision to submit it for publication.

## Bibliografia

- Istituto Superiore di Sanità (ISS), - EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Broncopneumopatia cronica ostruttiva. [Online](#) (Accessed May 2024)
- National Heart, Lung, and Blood Institute. What is COPD? [Online](#) (Accessed May 2024)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 Report. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Rapporto Osservasalute 2022. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. [Online](#) (Accessed May 2024)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Ministero della Salute. La continuità assistenziale: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). [Online](#) (Accessed May 2024)
- IQVIA. Gestione della BPCO in Italia: impatto della pandemia e della Nota 99 sull'assistenza terapeutica. [Online](#) (Accessed May 2024)
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Treatment COPD. [Online](#) [Online](#) (Accessed May 2024)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). AIFA pubblica la Nota 99 per la prescrizione dei farmaci per la BPCO. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2022. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Mannino D, Bogart M, Wu B, et al. Adherence and persistence to once-daily single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the USA: A real-world study. *Respir Med.* 2022;197:106807. [CrossRef PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei farmaci. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Popolazione residente al 1° gennaio: Per fascia di età. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Strategia Globale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO – Revisione 2017. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Soriano JB, Hahsler M, Soriano C, et al; CHAIN investigators. Temporal transitions in COPD severity stages within the GOLD 2017 classification system. *Respir Med.* 2018;142:81-85. [Cross-Ref PubMed](#)
- Wallace AE, Kaila S, Bayer V, et al. Health Care Resource Utilization and Exacerbation Rates in Patients with COPD Stratified by Disease Severity in a Commercially Insured Population. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(2):205-217. [CrossRef PubMed](#)
- Johansson G., Mushnikov V., Bäckström T., et al. Exacerbations and healthcare resource utilization among COPD patients in a Swedish registry-based nation-wide study. *BMC Pulm Med.* 2018 Jan 25;18(1):17. [CrossRef PubMed](#)
- Miravittles M, Kostikas K, Bizymi N, Tzanakis N. A Novel Figure and Algorithm for the Gold ABE Classification. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(11):702-704. [CrossRef PubMed](#)
- Palmiotti GA, Lacedonia D, Liotino V, et al. Adherence to GOLD guidelines in real-life COPD management in the Puglia region of Italy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2455-2462. [CrossRef PubMed](#)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Domande e risposte relative all'applicazione della Nota 99 per la prescrizione dei farmaci inalatori indicati nella terapia di mantenimento della BPCO. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Weir DL, Bai YQ, Thavorn K, Guilcher S et al. Non-adherence to COPD medications and its association with adverse events: A longitudinal population based cohort study of older adults. *Ann Epidemiol.* 2024 Aug;96:88-96. [CrossRef PubMed](#)
- Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med.* 2011;105(3):435-441. [CrossRef PubMed](#)
- Strange C, Tkacz J, Schinkel J, et al. Exacerbations and Real-World Outcomes After Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: results from the EROS (US) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245-2256. [CrossRef PubMed](#)
- Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Koleva D, Motterlini N, Banfi P, Garattini L; Study Group BIC. Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. *Respir Med.* 2007;101(11):2312-2320. [CrossRef PubMed](#)
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. [Online](#) (Accessed May 2024)
- Kendall R, Martin AA, Shah D, Shukla S, Compton C, Ismaila AS. Cost-Effectiveness of Single-Inhaler Triple Therapy (FF/UMEC/VI) versus Tiotropium Monotherapy in Patients with Symptomatic Moderate-to-Very Severe COPD in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1815-1825. [CrossRef PubMed](#)
- Rettifica decreto commissariale N°U00265 1° settembre 2014. [Online](#). (Accessed May 2024)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei Farmaci di Fascia A per principio attivo. [Online](#). (Accessed May 2024)
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Elenco dei Farmaci di Fascia H per principio attivo. [Online](#). (Accessed May 2024)

# Impatto economico di dapagliflozin nella gestione della malattia renale cronica in Italia: risultati di un modello di micro-simulazione

Roberto Ravasio<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>2</sup>, Luca de Nicola<sup>3</sup>

<sup>1</sup>HEOR and RWE Lead, CENCORA PharmaLex Italy S.p.A., Milano - Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano - Italy

<sup>3</sup>Nefrologia-DAMSS, Università L. Vanvitelli, Napoli - Italy

## Economic impact of dapagliflozin in the management of chronic kidney disease in Italy: results from a micro-simulation model

**Background:** Dapagliflozin, approved in the treatment of patients with chronic kidney disease (CKD), has demonstrated attenuation of CKD progression and a reduced risk of cardio-renal outcomes and all-cause mortality (ACM) versus placebo, in addition to standard of care (SoC). The aim of this economic evaluation was to assess the potential medical care cost offsets associated with reduced rates of cardio-renal outcomes in Italy.

**Methods:** A comparative micro-simulation model estimated the outcome-related costs of dapagliflozin plus SoC versus SoC alone over a 3-year horizon based on the DAPA-CKD trial. Incidence rates of end-stage kidney disease (ESKD), hospitalizations for heart failure (hHF), acute kidney injury (AKI) and ACM were estimated for a treated population of 90,564 patients. Associated direct medical costs for non-fatal events (ESKD, hHF and AKI) were calculated using available literature and national tariffs. The analysis was restricted to outcome-associated costs and did not consider the cost of drug treatments and disease management.

**Results:** Patients treated with dapagliflozin plus SoC experienced fewer incident events of ESKD (6,540 vs 9,751), hHF (2,146 vs 4,242), AKI (3,772 vs. 5,271) and ACM (5,780 vs 8,037) per 90,564 treated patients versus those treated with SoC alone. Reductions (−35,6%) in clinical events (ESKD, hHF and AKI) were associated with a 34.4% reduction in total costs (€ 170 million) over 3 years. The clinical effect of dapagliflozin on ESKD management accounted for a € 134.5 million reduction in total costs.

**Conclusion:** Based on the DAPA-CKD trial, dapagliflozin may prevent cardio-renal event incidence with a positive effect upon the Italian National Healthcare Service (NHS). Over three years, we estimated that dapagliflozin can reduce the Italian NHS expenditure associated with the management of ESKD, hHF and AKI events by 34.4% (€ 170 million).

**Keywords:** Acute kidney injury, Chronic kidney disease, Cost, Dapagliflozin, End-stage kidney disease, Heart failure

## Introduzione

La malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease, CKD*), definita come una ridotta velocità di filtrazione glomerulare (eGFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o un aumento del rapporto tra albumina/creatinina urinaria (ACR ≥ 30 mg/g) (1), è una condizione progressiva che, con una prevalenza stimata tra il 7% e il 14%, colpisce circa 700-840 milioni di persone in tutto il mondo (2-5).

La gravità della CKD è correlata all'entità della riduzione dell'eGFR e ai valori aumentati di ACR, utilizzati per classificare la malattia dallo stadio 1 (malattia lieve) allo stadio 5 (malattia grave), dove quest'ultimo identifica la perdita completa della funzione renale portando il paziente alla necessità di una terapia sostitutiva (dialisi o trapianto del rene) (1). I pazienti negli stadi 1 e 2 sono spesso asintomatici (6), mentre alcuni studi hanno dimostrato che il 70%-90% dei pazienti con malattia allo stadio 3 non sia consapevole della propria condizione clinica (7). Ciò ritarda l'accesso agli interventi che potrebbero rallentare o prevenire la progressione della malattia. Si stima, infatti, che circa la metà dei pazienti con CKD allo stadio 3 progredisca verso una malattia avanzata entro 10 anni (8). Esistono differenze sostanziali nel *burden of disease* tra gli stadi più precoci e quelli più avanzati della CKD, con pazienti che subiscono riduzioni significative della qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) e dell'aspettativa

**Received:** September 20, 2024

**Accepted:** November 11, 2024

**Published online:** December 2, 2024

### Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ravasio

email: roberto.ravasio@pharmalex.com



di vita al momento della progressione verso l'insufficienza renale (9).

La CKD costituisce la terza causa di morte in tutto il mondo, in rapida crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione e dell'aumento di fattori di rischio quali il diabete di tipo 2 (T2D), l'ipertensione e la glomerulonefrite (2,10-12).

La CKD favorisce l'infiammazione dei vasi sanguigni, che può avviare e accelerare lo sviluppo di scompenso cardiaco (*Heart Failure*, HF), ictus, malattie vascolari periferiche e complicazioni renali associate, tra cui il danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI) (13). I pazienti affetti da CKD sperimentano complicanze cardiovascolari e ospedalizzazioni con tassi 2-4 volte superiori rispetto alla popolazione generale (14). A causa di ciò, in tutto il mondo, alla CKD viene spesso associata una spesa sanitaria significativa (14,15) che aumenta alla progressione della malattia (16,17), con la somministrazione di una terapia sostitutiva nelle fasi avanzate (dialisi o trapianto del rene) che risulta essere ad alto costo (16,18). Una diagnosi tempestiva e una successiva gestione medica proattiva potrebbero attenuare la gravità della CKD, migliorando potenzialmente gli esiti clinici e riducendone l'impatto economico (19,20).

Recentemente, dapagliflozin, un inibitore del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (*sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), è stato rimborsato in Italia per il trattamento della CKD in pazienti con e senza T2D (21) sulla base dell'efficacia clinica dimostrata dallo studio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) (22). Una recente analisi economica (23), condotta in 31 Paesi, ha stimato i costi correlati all'assistenza sanitaria associata alla riduzione dei tassi degli esiti clinici del trattamento con dapagliflozin in aggiunta alla terapia standard (SoC) rispetto alla sola SoC nel trattamento dei pazienti con CKD, lungo un orizzonte temporale di 3 anni. Nello specifico, applicando i risultati dello studio DAPA-CKD a una coorte di 100.000 pazienti trattati, l'analisi economica ha considerato i costi sanitari associati alla gestione dei seguenti esiti clinici: incidenza della malattia renale allo stadio terminale (*End Stage Kidney Disease*, ESKD), incidenza dei ricoveri per scompenso cardiaco (hHF), incidenza dei danni renali acuti (AKI) e mortalità per tutte le cause (*All-Cause Mortality*, ACM) (23). A fronte della riduzione del numero di eventi clinici (ESKD: 7.221 vs 10.676; hHF: 2.370 vs 4.684; AKI: 4.110 vs 5.819; ACM: 6.383 vs 8.875), ai pazienti trattati con

dapagliflozin più SoC è stata associata una riduzione del 33% (264 milioni di dollari) dei costi totali per l'assistenza sanitaria in 3 anni (23).

In linea con quanto proposto dall'analisi internazionale (23), l'obiettivo della presente valutazione è stato stimare l'impatto economico di dapagliflozin in associazione alla SoC rispetto alla sola SoC nel trattamento degli eventi clinici ESKD, hHF e AKI nei i soggetti con CKD in Italia.

**Metodi**

**Prospettiva**

L'analisi economica ha considerato la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), escludendo i costi a carico del paziente e quelli a carico della società.

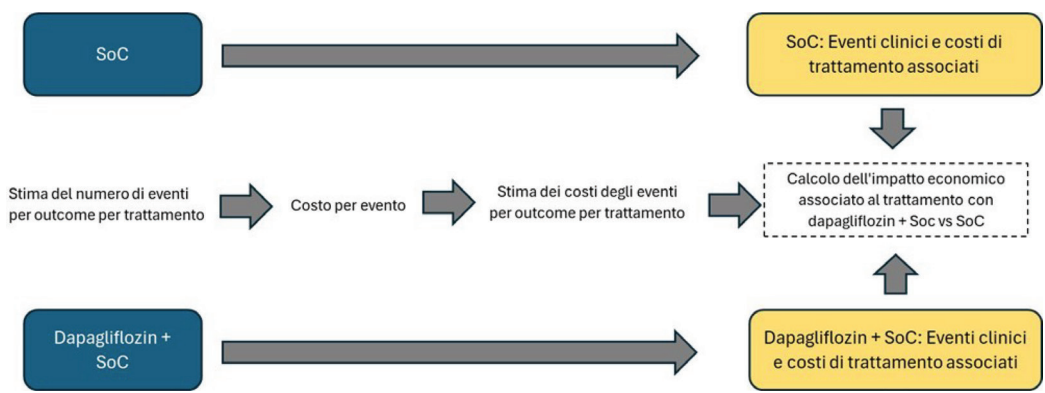
**Struttura del modello**

L'analisi economica è stata condotta utilizzando un preesistente modello di coorte (23) che ha permesso di estrapolare lungo un orizzonte temporale di 3 anni gli esiti clinici analizzati nello studio DAPA-CKD quali ESKD, hHF, AKI e ACM (22,24). La stima del numero di eventi clinici per trattamento somministrato (dapagliflozin + SoC o SoC) è avvenuta applicando alla coorte di pazienti considerati una distribuzione esponenziale della sopravvivenza (23). Nel modello è stato assunto che il rischio di morte fosse uguale per tutti i pazienti (23).

Dopo aver assegnato un costo (diretto sanitario) di gestione a ciascun evento clinico (ESKD, hHF e AKI), il modello ha poi stimato il costo di gestione della malattia correlato a due scenari d'analisi alternativi: i) lo scenario 1, in cui l'intera coorte di pazienti con CKD viene trattata con la SoC, e ii) lo scenario 2, in cui l'intera coorte di pazienti con CKD viene trattata con dapagliflozin più SoC. La Figura 1 rappresenta in forma grafica la struttura del confronto tra i due scenari.

**Orizzonte temporale**

L'analisi è stata condotta considerando un orizzonte temporale di 3 anni, ritenuto sufficientemente lungo da descrivere le principali differenze economiche tra i due scenari confrontati. Infine, dal momento che, presentando flussi finanziari nel tempo, l'analisi qui condotta è riconducibile a un'analisi di Budget Impact (*Budget Impact Analysis*, BIA),



**FIGURA 1** - Struttura in forma grafica del confronto tra i due scenari.



in accordo con quanto indicato dalle linee guida ISPOR, non sono stati applicati tassi di sconto (25).

### Popolazione

La presente analisi ha preso in considerazione la popolazione italiana che riflette i criteri di inclusione dello studio DAPA-CKD (22): pazienti adulti con CKD, con o senza T2D, con eGFR 25-75 mL/min per 1,73 m<sup>2</sup> e/o un ACR di 200-5.000 mg/g al basale. In linea con tale indicazione, la stima del numero di pazienti con CKD eleggibili al trattamento con dapagliflozin considerati nel modello è stata effettuata partendo dalla popolazione adulta residente in Italia al 1° gennaio 2023 (Tab. 1) (26). Sulla base dei dati raccolti dallo studio CARHES (27,28), è stata considerata una prevalenza della CKD negli stadi 2-4 del 4,3% (Tab. 1). Sulla base della letteratura disponibile (29), si stima che il 15,2% di questi soggetti riceva una diagnosi di CKD (Tab. 1). Di questi si è assunto che il 77,1% sia in trattamento con SoC (30) e che il 36,0% presenti un ACR ≥ 200 mg/g (31) (Tab. 1). Così facendo, si stima che il numero totale di pazienti eleggibili al trattamento con dapagliflozin in associazione con la SoC sia pari a 90.564 (Tab. 1).

**TABELLA 1** - Stima della popolazione con ckd considerata nel modello

Descrizione	Dato epidemiologico	Pazienti (n)	Fonte
Popolazione italiana (gennaio 2023)		49.921.488	(26)
Popolazione CKD stadio 2-4	4,3%	2.146.624	(27,28)
Popolazione CKD stadio 2-4 diagnosticati	15,2%	326.287	(29)
Popolazione CKD stadio 2-4 diagnosticati con SoC	77,1%	251.567	(30)
Popolazione CKD stadio 2-4 diagnosticati con SoC e ACR ≥ 200 mg/g	36,0%	90.564	(31)

### Eventi clinici

Il modello ha considerato quattro eventi clinici indagati dallo studio DAPA-CKD (22,24) per i quali dapagliflozin più SoC ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa rispetto alla SoC:

- insorgenza di ESKD, definita come dialisi per almeno 28 giorni, trapianto di rene o un eGFR < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> confermato da una seconda misurazione dopo almeno 28 giorni;
- sviluppo di AKI e brusco declino della funzione renale, definito come un raddoppio della creatinina sierica tra due visite;
- ospedalizzazione per scompenso cardiaco (hHF);
- mortalità per tutte le cause (ACM).

La Tabella 2 riporta il dettaglio dei tassi per evento clinico per 1.000 anni-paziente calcolati nello studio DAPA-CKD (22,24).

**TABELLA 2** - Tassi degli eventi clinici per 1.000 anni-paziente

Eventi clinici	Tassi degli eventi clinici per 1.000 anni-paziente	
	Dapagliflozin + SoC	SoC
ESKD	25,0	38,0
hHF	8,0	16,0
AKI	14,0	20,0
Mortalità per tutte le cause	22,0	31,0

### Costi associati agli eventi clinici

#### Malattia renale allo stadio terminale (ESKD)

Il costo di trattamento associato alla gestione dell'evento ESKD è stato valorizzato con un importo di € 17.507,17, calcolato come media ponderata del costo medio annuo per la gestione della CKD allo stadio 5 (€ 6.499,38), della dialisi (€ 28.068,97) e del trapianto di rene (€ 61.304,34) (Tab. 3). La ponderazione del calcolo del costo medio è avvenuta considerando l'incidenza dei corrispondenti eventi così come rilevata nello studio DAPA-CKD (CKD stadio 5: 53,4%; emodialisi: 43,7%; trapianto: 2,9%) (22) (Tab. 3).

**TABELLA 3** - Costo medio di gestione della malattia renale allo stadio terminale (ESKD)

ESKD	% utilizzo	Costo
– CKD stadio 5	53,4%	€ 6.499,38
– Dialisi	43,7%	€ 28.068,97
– Trapianto	2,9%	€ 61.304,34
<b>Media ponderata</b>	<b>100%</b>	<b>€ 17.507,17</b>

Il costo associato alla gestione della CKD nello stadio 5 è stato stimato considerando i risultati dello studio osservazionale IRIDE (32) condotto con l'obiettivo di valutare il costo di trattamento dei pazienti con CKD prima della dialisi. Nello specifico, in questo studio è stato stimato per la gestione della CKD nello stadio 5 un costo medio annuo pari a € 5.452,50 (di cui € 3.686,40 per farmaci, € 456,30 per visite, procedure diagnostiche ed esami di laboratorio ed € 1.309,80 per ricoveri in regime ordinario o accessi in Day Hospital). Poiché riferito all'anno 2014, tramite gli indici ISTAT (33), tale costo è stato rivalutato a gennaio 2024 per un importo corrispondente a € 6.499,38.

Il costo medio associato alla gestione dell'emodialisi di € 28.068,97 ha richiesto una procedura di calcolo più articolata (Tab. 4). Per prima cosa, sulla base di un'analisi condotta in due ospedali italiani (34), sono stati calcolati i costi medi annui associati all'esecuzione dell'emodialisi e della dialisi peritoneale pari a € 29.820,70 e a € 18.872,35, rispettivamente (Tab. 4). Per l'emodialisi sono state identificate tre tipologie di prestazioni (34) e le relative tariffe rimborsate dal SSN (35): i) emodialisi in bicarbonato e membrane sintetiche a basso e ad alto flusso (cod. 39.95.4; tariffa SSN: € 172,75 per singola seduta) (35), ii) emodiafiltrazione (cod. 39.95.5; tariffa SSN: € 240,00 per singola seduta) (35) e iii) altra emodiafiltrazione [*Hemodia Filtration Reinfusion* (HFR), *Acetate*

TABELLA 4 - Costo medio annuo ponderato della dialisi

Prestazioni	% di utilizzo	Tariffe nazionali	N. sedute	Costo annuo	% utilizzo nazionale
<b>Emodialisi</b>		<b>€ 190,63</b>	<b>156,43</b>	<b>€ 29.820,70</b>	<b>84,0%</b>
39.95.4 emodialisi in bicarbonato e membrane sintetiche a basso e ad alto flusso	73,4%	€ 172,75			
39.95.5 emodiafiltrazione	18,2%	€ 240,00			
39.95.7 altra emodiafiltrazione [Hemodia Filtration Reinfusion (HFR), Acetate Free Biofiltration (AFB), MID Dilution, MIXED Dilution]	8,4%	€ 240,00			
<b>Dialisi peritoneale</b>		<b>€ 51,71</b>	<b>365,00</b>	<b>€ 18.872,35</b>	<b>16,0%</b>
54.98.1 dialisi peritoneale automatizzata (CCPD e/o APD) con soluzioni di glucosio ipertoniche	62,8%	€ 54,70			
54.98.2 dialisi peritoneale continua [CAPD] con addestramento	37,2%	€ 46,65			
<b>Costo medio annuo ponderato dialisi</b>					<b>€ 28.068,97</b>

*Free Biofiltration (AFB), MID Dilution, MIXED Dilution*] (cod. 39.95.7; tariffa SSN: € 240,00 per singola seduta) (35) (Tab. 4). Sulla base dell'attività erogata dai due ospedali (34) è stato associato un peso del 73,4% per l'emodialisi in bicarbonato e membrane sintetiche a basso e ad alto flusso, del 18,2% per l'emodiafiltrazione e dell'8,4% per l'altra emodiafiltrazione, ottenendo così un costo medio ponderato di € 190,63 per singola seduta (Tab. 4). Sempre facendo riferimento all'attività erogata dai due ospedali (34) sono state considerate mediamente tre sedute alla settimana per un totale di 52,14 settimane all'anno (365 giorni/7 giorni). Il costo medio di € 190,63 per singola seduta è stato poi moltiplicato per un totale annuo di 156,43 sedute (€ 29.820,70) (Tab. 4). Per la dialisi peritoneale sono state identificate due tipologie di prestazioni (34) e le relative tariffe rimborsate dal SSN (35): i) dialisi peritoneale automatizzata (CCPD e/o APD) con soluzioni di glucosio ipertoniche (cod. 54.98.1; tariffa SSN: € 54,70 per singola seduta) (35) e ii) dialisi peritoneale continua [CAPD] con addestramento (cod. 54.98.2; tariffa SSN: € 46,65 per singola seduta) (35) (Tab. 4). Sempre sulla base dell'attività erogata dai due ospedali (34) è stato associato un peso del 62,8% per la dialisi peritoneale automatizzata e del 37,2% per la dialisi peritoneale continua, ottenendo così un costo medio ponderato di € 51,71 per singola seduta (Tab. 4). Sempre facendo riferimento all'attività erogata dai due ospedali (34) sono state considerate mediamente 7 sedute alla settimana. Il costo medio di € 51,71 per singola seduta è stato poi moltiplicato per un totale annuo di 365 sedute (€ 18.872,35) (Tab. 4). Infine, sulla base di quanto indicato dal report 2021 del Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT) (36), è stata associata una percentuale nazionale di utilizzo dell'84,0% all'emodialisi e una del 16,0% alla dialisi peritoneale, determinando un costo medio per la dialisi di € 28.068,97 (Tab. 4).

Il costo medio di € 61.304,34 per la gestione del trapianto di rene è stato stimato sommando la tariffa DRG 302 di € 33.162,00 rimborsata dal SSN per il trapianto renale (37) ai costi di gestione del paziente nei 12 mesi dopo il trapianto pari a € 28.142,34 (38). Quest'ultimo valore è stato calcolato sulla base dei risultati di uno studio di Real-World Data (RWD)

condotto in ambito nazionale che ha stimato il consumo di risorse a carico del SSN nei 12 mesi dopo il trapianto renale (38). Complessivamente al paziente sono stati associati costi per un importo di € 22.622,46, di cui € 11.294,21 per farmaci, € 5.736,31 per procedure diagnostiche, € 1.174,69 per dialisi ed € 4.417,25 per ricoveri. Poiché riferito all'anno 2011, tramite gli indici ISTAT (33), tale costo (€ 22.622,46) è stato rivalutato a gennaio 2024 per un importo corrispondente a € 28.142,34.

#### *Ricovero per scompenso cardiaco (hHF)*

Nell'analisi per valorizzare la gestione del ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco (hHF) è stato considerato un costo medio di € 14.331,71 che include, oltre al costo per ricovero, anche la gestione del paziente nei successivi 12 mesi. Tale costo è stato calcolato sulla base dei dati raccolti da uno studio di Real-World Evidence (RWE) che ha utilizzato il database ARNO (39). Nello specifico, lo studio di RWE ha stimato un costo medio annuo per la gestione di un paziente con episodio di HF pari a € 11.864,00, di cui € 146,00 per farmaci HF specifici, € 1.051,00 per altri farmaci, € 630,00 per visite specialistiche ed esami diagnostici ed € 10.037,00 per ricovero. Poiché riferito all'anno 2012, tramite gli indici ISTAT (33), il costo stimato dallo studio di RWE (€ 11.864,00) è stato rivalutato a gennaio 2024 per un importo corrispondente a € 14.331,71.

#### *Danni renali acuti (AKI)*

La gestione di un episodio di danno renale acuto (AKI) è stata valorizzata considerando un importo di € 3.734,00, corrispondente alla remunerazione prevista dalla tariffa DRG 316 rimborsata dal SSN per il ricovero per insufficienza renale (37).

#### **Output del modello**

I risultati clinici ed economici sono stati stimati per una coorte di 90.564 pazienti con CKD eleggibili al trattamento con dapagliflozin seguita per tre anni. Il numero di eventi clinici ESKD, hHF, AKI e ACM viene presentato come incidenza



cumulata a tre anni. L’impatto economico associato ai due scenari alternativi è presentato come dato sia cumulato a tre anni sia per singolo anno.

**Risultati**

Considerando una coorte di 90.564 pazienti con CKD, lo scenario che prevede l’aggiunta di dapagliflozin alla SoC determinerebbe, nei tre anni di osservazione, 2.257 ACM in meno rispetto allo scenario con la sola SoC (dapagliflozin più SoC: 5.780 decessi vs SoC: 8.307 decessi; -28,1%) (Tab. 5).

**TABELLA 5** - Incidenza degli eventi clinici in 3 anni

Eventi clinici	Incidenza di eventi per 90.564 pazienti in 3 anni			
	Dapagliflozin + SoC	SoC	Variazione	
			Assoluta	%
ESKD	6.540	9.751	-3.212	-32,9%
hHF	2.146	4.242	-2.095	-49,4%
AKI	3.722	5.271	-1.548	-29,4%
Mortalità per tutte le cause	5.780	8.037	-2.257	-28,1%

Grazie all’utilizzo di dapagliflozin in aggiunta alla SoC, il modello ha stimato una riduzione sostanziale della progressione degli eventi non fatali per ESKD, hHF e AKI (Tab. 5). Nell’arco di tre anni, infatti, si prevede che 3.212 pazienti (-32,9%) non progrediscano allo stadio di ESKD se trattati con dapagliflozin in aggiunta alla SoC rispetto alla sola SoC (dapagliflozin più SoC: 6.540 vs SoC: 9.751) (Tab. 5). Tale effetto clinico determinerebbe una conseguente riduzione di circa 134,5 milioni di euro dei costi sanitari a carico del SSN per la gestione dell’ESKD (dapagliflozin più SoC: € 279.687.367 vs SoC: € 414.272.632; -32,5%) (Tab. 6).

Grazie all’effetto cardioprotettivo, con un tasso d’incidenza ridotto del 49,4% in tre anni, l’utilizzo di dapagliflozin determinerebbe una diminuzione di 2.095 casi di hHF rispetto alla sola SoC (dapagliflozin più SoC: 2.146 vs SoC: 4.242) (Tab. 5).

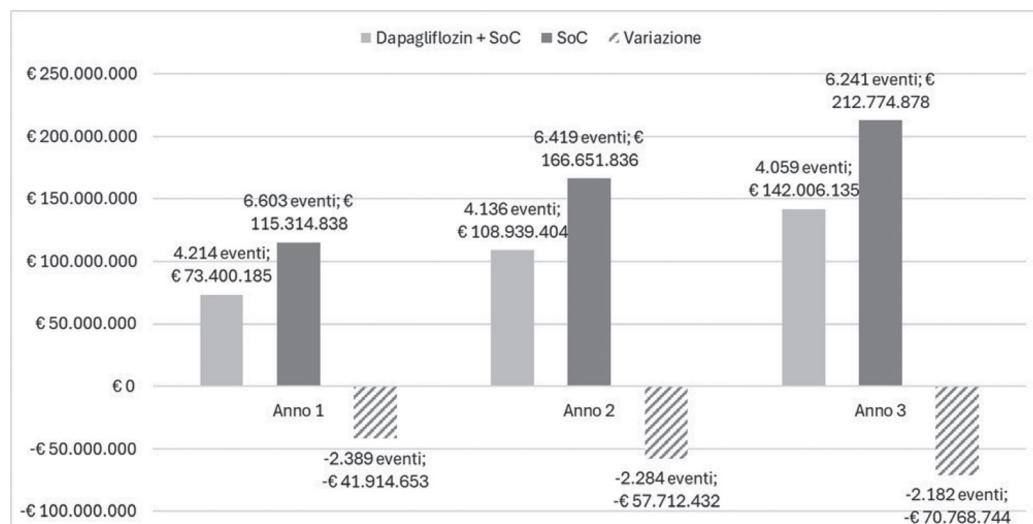
**TABELLA 6** - Costi medi cumulativi totali degli eventi clinici nei tre anni

Eventi clinici	Costo cumulativo degli eventi per 90.564 pazienti in 3 anni			
	Dapagliflozin + SoC	SoC	Variazione	
			Assoluta	%
ESKD	€ 279.687.367	€ 414.272.632	-€ 134.585.265	-32,5%
hHF	€ 30.758.838	€ 60.788.746	-€ 30.029.908	-49,4%
AKI	€ 13.899.519	€ 19.680.174	-€ 5.780.655	-29,4%
<b>Totale</b>	<b>€ 324.345.724</b>	<b>€ 494.741.552</b>	<b>-€ 170.395.828</b>	<b>-34,4%</b>

In questo caso l’efficacia clinica di dapagliflozin determinerebbe una riduzione di circa 30 milioni di euro della spesa sanitaria associata alla gestione degli eventi di hHF (dapagliflozin più SoC: € 30.758.838 vs SoC: € 60.788.746; -49,4%) (Tab. 6).

Il modello di simulazione ha infine stimato l’impatto di dapagliflozin sulla progressione degli episodi di AKI. A fronte di una riduzione del 29,4% del tasso di incidenza a tre anni, dapagliflozin otterrebbe sulla coorte simulata 1.548 episodi di AKI in meno rispetto alla sola SoC (dapagliflozin più SoC: 3.722 vs SoC: 5.271) (Tab. 5). Anche se sensibilmente inferiore rispetto a ESKD e hHF, la riduzione del rischio di AKI associata al trattamento con dapagliflozin produrrebbe una diminuzione di circa 6 milioni di euro della spesa sanitaria diretta (dapagliflozin più SoC: € 13.899.519 vs SoC: € 19.680.174; -29,4%) (Tab. 6).

Il burden economico complessivo stimato nell’intero arco di analisi (3 anni) associato all’incidenza cumulata degli eventi ESKD, hHF e AKI (dapagliflozin più SoC: 12.408 vs SoC: 19.263; -35,6%) ammonterebbe a circa 324 milioni di euro per i pazienti trattati con dapagliflozin rispetto ai circa 495 milioni di euro per quelli trattati con la sola SoC (dapagliflozin più SoC: € 324.345.724 vs SoC: € 494.741.552), con una riduzione di circa 170 milioni di euro (-€ 170.395.828; -34,4%) (Tab. 6, Fig. 2).



**FIGURA 2** - Struttura del modello.



Anche se il differenziale del numero di eventi tra i due scenari diminuisce lievemente nel corso dei tre anni di osservazione (Anno 1: -2.389; Anno 2: -2.284; Anno 3: -2.182), si può notare come, a fronte di un minor numero di pazienti che nel tempo è ricorso alla dialisi, l'impatto finanziario (budget impact) del SSN a vantaggio dei pazienti trattati con dapagliflozin aumenti negli anni, passando da circa 42 milioni di euro del primo anno a circa 71 milioni di euro del terzo anno.

## Discussione

La CKD è una grave condizione clinica, associata a morbilità e a significativi costi sanitari (23). Negli ultimi decenni è diventato sempre maggiore il bisogno insoddisfatto di nuove terapie in grado di ridurre la progressione della CKD e di proteggere, al contempo, dalle associate complicanze cardio-renali (23).

Le politiche per migliorare la gestione della CKD dovrebbero sfruttare approcci in linea con le risorse e le esigenze locali; lo screening sistematico è stato identificato come un passo fondamentale per indagare la prevalenza e ottimizzare gli interventi (40). A causa però dei vincoli di tempo e di budget, i *policy maker* fanno spesso ricorso alla modellizzazione per stimare le tendenze epidemiologiche future, gestirne l'incertezza e prevederne le implicazioni a lungo termine sulla spesa sanitaria (41). Infatti, le micro-simulazioni, integrando i dati clinici, possono simulare analisi a livello di popolazione proiettando sul medio-lungo periodo i risultati attesi (41). Per esempio, gli approcci a livello di paziente consentono di individuare eventi ricorrenti nei vari stati di salute che possono essere quantificati seguendo nel tempo un'ipotetica popolazione. Un approccio di questo tipo diventa importante in quanto permette di valutare come una specifica fascia demografica sia colpita da una patologia o come una malattia sia distribuita in modo diverso sulla base delle caratteristiche sottostanti. In quest'ottica, l'uso di un modello di micro-simulazione permette di valutare scenari alternativi che non possono essere studiati nel mondo reale, anticipando però il modo in cui un determinato scenario potrebbe svolgersi anni dopo.

Seguendo la logica applicata nel programma Inside-CKD (41), la presente analisi, utilizzando i risultati associati agli eventi clinici ESKD, hHF e AKI indagati nello studio DAPA-CKD (22), ha cercato di stimare, attraverso il popolamento di un modello di micro-simulazione, l'impatto economico correlato a due scenari alternativi in cui i pazienti italiani con diagnosi di CKD stadio 2-4 e/o ACR  $\geq 200$  mg/g possano ricevere o meno dapagliflozin in aggiunta alla SoC.

Considerando un'ipotetica coorte di 90.564 soggetti eleggibili al trattamento con dapagliflozin, a fronte di una riduzione del 35,6% (12.408 vs 19.263) degli eventi clinici ESKD, hHF e AKI, il trattamento con dapagliflozin in aggiunta alla SoC determinerebbe in tre anni un contenimento dei costi a carico del SSN di circa 170 milioni di euro (€ 324.345.724 vs € 494.741.552), di cui il 79,0% (circa 134,5 milioni di euro) imputabile alla gestione dell'ESKD, il 17,6% (circa 30 milioni di euro) alla gestione dell'hHF e il 3,4% (circa 5,7 milioni di euro) alla gestione dell'AKI. Effetti simili, sul breve termine, sono stati dimostrati in recenti studi retrospettivi di coorte (42) e in analisi modellistiche sugli inibitori SGLT2 (23,43,44).

I risultati di quest'analisi sottolineano l'importanza di rivedere i modelli organizzativi e di finanziamento a vantaggio di un'impostazione che non ragioni a livello di singola voce di spesa (ragionamento a silos), ma di budget di salute. Ciò vuol dire definire il livello standard dell'insieme di risorse sanitarie (tecnologie e professionali) necessarie a produrre determinati risultati di salute.

L'accesso limitato alle terapie sostitutive del rene al momento della progressione verso l'ESKD è causa di milioni di morti premature ogni anno a livello globale. Applicando la mortalità per tutte le cause osservata nello studio DAPA-CKD (22) alla coorte di 90.564 soggetti con diagnosi di CKD stadio 2-4 e/o ACR  $\geq 200$  mg/g, si stimano, nei tre anni, 8.037 decessi in caso di utilizzo della sola SoC e 5.780 decessi in caso di utilizzo di dapagliflozin più SoC; l'utilizzo di dapagliflozin determinerebbe una riduzione del 28,1% dei decessi.

Come ogni analisi modellistica, il presente lavoro è soggetto ad alcune ipotesi adottate per il popolamento dei dati del modello di micro-simulazione.

In primo luogo, si è ipotizzata una completa trasferibilità dei risultati dello studio DAPA-CKD (22), condotto in 21 Paesi, alla coorte dei 90.564 pazienti considerati per l'Italia, assumendo che questi ultimi avessero le stesse caratteristiche della popolazione arruolata nello studio DAPA-CKD (22). A giustificazione di ciò, si osserva che dapagliflozin ha dimostrato per tutti gli esiti dello studio benefici clinici simili in pazienti di razza diversa provenienti da differenti contesti geografici (Asia, Europa, America Latina e Nord America) (45,46).

In secondo luogo, la prevalenza del 4,2% dei pazienti eleggibili al trattamento con dapagliflozin (CKD stadio 2-4 diagnosticati con SoC e ACR  $\geq 200$  mg/g) ( $n = 90.564$ ), calcolata rispetto alla coorte dei soggetti con CKD stadio 2-4 ( $n = 2.146.624$ ), è risultata lievemente inferiore se confrontata con quella compresa nel range 5,3%-5,8% stimata da un recente studio osservazionale retrospettivo condotto utilizzando RWD riferiti al contesto nazionale (47). Di fatto, l'adozione di una prevalenza più alta aumenterebbe il beneficio economico a vantaggio del SSN.

In terzo luogo, nonostante sia stato fatto riferimento, quando possibile, ad analisi di RWD, per stimare i costi unitari utilizzati per valorizzare gli eventi ESKD, hHF e AKI si è fatto ricorso anche alla letteratura disponibile e alle tariffe rimborsate dal SSN, fonti queste ultime che potrebbero però non riflettere pienamente i costi della pratica clinica. Un'eventuale variazione di tali costi unitari determinerebbe un impatto sul risultato del caso base, senza però annullare il vantaggio economico associato all'utilizzo di dapagliflozin.

In quarto luogo, si osserva che la presente analisi ha fatto escluso altri costi di trattamento attribuibili alla popolazione considerata, quali, per esempio, il costo di gestione degli eventi avversi correlati al trattamento. Quest'ultimo costo non è stato incluso nell'analisi in quanto il profilo di sicurezza di dapagliflozin è ben noto (48) e il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti nello studio DAPA-CKD (22), senza che sia stato osservato un aumento statisticamente significativo degli eventi avversi correlati al trattamento. Pertanto,

non ci si attende un impatto significativo sui risultati dall'inclusione del costo per la gestione degli eventi avversi correlati al trattamento.

In quinto luogo, dal momento che la presente analisi è stata condotta con l'obiettivo di stimare l'impatto economico a carico del SSN associato alla gestione degli eventi correlati alla CKD in Italia, non è stato incluso il costo di acquisto di dapagliflozin. Considerando l'attuale prezzo ex-factory al netto delle sole riduzioni obbligatorie di legge e un dosaggio giornaliero di 10 mg, il costo triennale di trattamento per dapagliflozin per singolo paziente sarebbe pari a € 1.329,25. Nell'assunzione che l'intera coorte dei pazienti (n = 90.564) assuma il trattamento farmacologico, la relativa spesa nei tre anni di osservazione a carico del SSN sarebbe di circa 120 milioni di euro, più che compensata dalla riduzione dei costi per la gestione degli eventi ESKD, hHF e AKI, stimata in circa 170 milioni di euro.

In sesto luogo, si osserva che i dati raccolti dallo studio CARHES (27,28), utilizzato in questa sede per stimare la prevalenza della CKD negli stadi 2-4, sono riferiti a una popolazione di età compresa tra i 35-79 anni. Ciò potrebbe aver determinato una sottostima della prevalenza della CKD negli stadi 2-4.

Inoltre, l'analisi economica, valutando la sola prospettiva del SSN, non ha considerato l'impatto dei costi a carico del paziente (costi diretti non sanitari) e quelli a carico della Società (costi indiretti). Secondo i risultati di uno studio di costo della malattia condotto nella regione Toscana sulla popolazione adulta con CKD stadio 4 o 5 (49), tali costi ammonterebbero a circa € 3.569,60 per paziente all'anno, di cui l'84,5% imputabile ai costi diretti sanitari (alimenti speciali a basso contenuto proteico, trasferimento, assistenza formale e informale) e il 15,5% ai costi indiretti (perdita di produttività dei pazienti e dei caregiver). L'inclusione di tali costi aumenterebbe il vantaggio economico a favore dei pazienti trattati con dapagliflozin.

## Conclusioni

Lo studio clinico DAPA-CKD (22) ha dimostrato che la somministrazione di dapagliflozin in aggiunta alla SoC sia in grado di determinare dei benefici sulla progressione della CKD (riduzione degli eventi ESKD) e una riduzione degli eventi cardio-renali (hHF e AKI) e della mortalità per tutte le cause. La presente analisi ha cercato di tradurre in termini economici tale vantaggio clinico stimandone l'impatto a carico del SSN. Complessivamente, si stima che l'utilizzo di dapagliflozin possa ridurre la spesa sanitaria associata alla gestione degli eventi ESKD, hHF e AKI del 34,4%, con un potenziale risparmio di circa 170 milioni di euro che si ridurrebbe a 50 milioni di euro se venisse considerata anche la spesa associata al consumo di dapagliflozin.

## Disclosures

**Conflict of interest:** LDN reported serving as an advisory board member for Astellas, AstraZeneca, Bayer e Novo Nordisk. The other Authors reported no conflict of interest.

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

## Bibliografia

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28. [CrossRef PubMed](#)
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765. [CrossRef PubMed](#)
3. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11. [CrossRef PubMed](#)
4. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15. [CrossRef PubMed](#)
5. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1803-1805. [CrossRef PubMed](#)
6. Hirst JA, Hill N, O'Callaghan CA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *Br J Gen Pract.* 2020;70(693):e285-e293. [CrossRef PubMed](#)
7. Abdul Sultan A, Wittbrodt E, Malvolti E, et al. POS-300 Patient-reported early stage chronic kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):S129. [CrossRef](#)
8. Baek SD, Baek CH, Kim JS, Kim SM, Kim JH, Kim SB. Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol.* 2012;46(3):232-238. [CrossRef PubMed](#)
9. Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10(1):71. [CrossRef PubMed](#)
10. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567-581. [CrossRef PubMed](#)
11. Carpio EM, Ashworth M, Asgari E, et al. Hypertension and cardiovascular risk factor management in a multi-ethnic cohort of adults with CKD: a cross sectional study in general practice. *J Nephrol.* 2022;35(3):901-910. [CrossRef PubMed](#)
12. Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020;395(10225):662-664. [CrossRef PubMed](#)
13. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation.* 2021;143(11):1157-1172. [CrossRef PubMed](#)
14. Darlington O, Dickerson C, Evans M, et al. Costs and health-care resource use associated with risk of cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease: evidence from a systematic literature review. *Adv Ther.* 2021;38(2):994-1010. [CrossRef PubMed](#)
15. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US renal data system 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1)(suppl 1):A6-A7. [CrossRef PubMed](#)
16. Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One.* 2020;15(3):e0230512. [CrossRef PubMed](#)
17. Wyld ML, Lee CM, Zhuo X, et al. Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1-5: a national cohort study. *Intern Med J.* 2015;45(7):741-747. [CrossRef PubMed](#)



18. Vanholder R, Annemans L, Brown E, et al; European Kidney Health Alliance. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(7):393-409. [CrossRef PubMed](#)
19. Levin A, Rigatto C, Brendan B, et al; CanPREDDICT investigators. Cohort profile: canadian study of prediction of death, dialysis and interim cardiovascular events (CanPREDDICT). *BMC Nephrol.* 2013;14(1):121. [CrossRef PubMed](#)
20. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, et al; Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99(1):34-47. [CrossRef PubMed](#)
21. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 13 gennaio 2023. Regime di rimborsabilità e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche e riclassificazione, ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537, del medicinale per uso umano «Forxiga». (Determina n. 6/2023). (23A00305) (GU Serie Generale n.17 del 21-01-2023). [Online](#) (Accessed September 2024)
22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. [CrossRef PubMed](#)
23. McEwan P, Hafner M, Jha V, et al. Translating the efficacy of dapagliflozin in chronic kidney disease to lower healthcare resource utilization and costs: a medical care cost offset analysis. *J Med Econ.* 2023;26(1):1407-1416. [CrossRef PubMed](#)
24. Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.* 2022;101(1):174-184. [CrossRef PubMed](#)
25. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007;10(5):336-347. [CrossRef PubMed](#)
26. Istat. Demografia in cifre. Popolazione residente per sesso, età e stato civile al 1° gennaio 2023. [Online](#) (Accessed September 2024)
27. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. [Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: current state and contribution of the CARHES study]. *Ital Nefrol.* 2011;28(4):401-407. [PubMed](#)
28. Conte G, De Nicola L, Minutolo R, Studio CARHES, 44° Congresso Nazionale di Cardiologia, Firenze 30 maggio – 1 giugno 2013. Data on file.
29. Conte G, Pacilio M, Garofalo C, Liberti ME, Provenzano M, Santangelo S. [Epidemiology of CKD in Italy and prevention strategies]. *G Ital Nefrol.* 2014;31(4):gin/31.4.11. [PubMed](#)
30. Cupisti A, Vigo V, Baronti ME, D'Alessandro C, Ghiadoni L, Egidi MF. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2015;8:151-157. [CrossRef PubMed](#)
31. Molly Murton 1, Danielle Goff-Leggett 1, Anna Bobrowska et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther* 2021 Jan; 38 (1): 180-200. [CrossRef PubMed](#)
32. Jommi C, Armeni P, Battista M, et al; IRIDE Study Group. The Cost of Patients with Chronic Kidney Failure Before Dialysis: Results from the IRIDE Observational Study. *Pharmacoeconom Open.* 2018;2(4):459-467. [CrossRef PubMed](#)
33. Istat. Rivaluta. Rivalutazioni e documentazione su prezzi, costi e retribuzioni contrattuali. [Online](#) (Accessed September 2024)
34. Vaccaro CM, Soprani F. A comparison between the costs of dialysis treatments in Marche Region, Italy: Macerata and Tolentino hospitals. *Ann Ist Super Sanità* 2017 | Vol. 53, No. 4: 344-349. [Online](#) (Accessed September 2024)
35. Ministero della Salute. Tariffe massime di riferimento per la remunerazione delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale e di assistenza protesica. [Online](#) (Accessed September 2024)
36. Società Italiana Nefrologia. Registro Italiano di Dialisi e Trapianto (RIDT) Report Anno 2021. [Online](#) (Accessed September 2024)
37. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 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 September 2024)
38. Roggeri DP, Roggeri A, Zocchetti C, Cozzolino M, Rossi C, Conte F. Real-world data on healthcare resource consumption and costs before and after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(10):e13728. [CrossRef PubMed](#)
39. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al; ARNO Observatory. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):402-410. [CrossRef PubMed](#)
40. Nagib SN, Abdelwahab S, Amin GEE, Allam MF. Screening and early detection of chronic kidney disease at primary healthcare. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(5):416-418. [CrossRef PubMed](#)
41. Tangri N, Chadban S, Cabrera C, Retat L, Sánchez JG. Projecting the Epidemiological and Economic Impact of Chronic Kidney Disease Using Patient-Level Microsimulation Modelling: Rationale and Methods of Inside CKD. *Adv Ther.* 2023;40(1):265-281. [CrossRef PubMed](#)
42. Dwyer JP, Agiro A, Desai P, Cremisi H. Short-term costs in patients with chronic kidney disease treated with dapagliflozin: a retrospective cohort study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(9):1057-1066. [CrossRef PubMed](#)
43. de Pouvourville G, Rossignol P, Boussahoua M, et al. Budget impact analysis of expanding gliфлоzin coverage in the CKD population: a french perspective. *Adv Ther.* 2023;40(9):3751-3769. [CrossRef PubMed](#)
44. Alnsara H, Tsaban G, Solomon A, et al. Dapagliflozin versus empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2023;14:1227199. [CrossRef PubMed](#)
45. Vart P, Jongs N, Wheeler DC, Heerspink HJL, Langkilde AM, Chertow GM. Effectiveness and safety of dapagliflozin for black vs white patients with chronic kidney disease in North and South america: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e2310877. [CrossRef PubMed](#)
46. Vart P, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with CKD across major geographic regions. *Kidney Int Rep.* 2022;7(4):699-707. [CrossRef PubMed](#)
47. Piccinni C, Dondi L, Calabria S, et al. Chronic Kidney Disease Eligible for SGLT2 Inhibitors Through the Integration of Italian Administrative and Primary Care Data. *G Ital Nefrol.* 2024;41(3):2024-vol3. [CrossRef PubMed](#)
48. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. [CrossRef PubMed](#)
49. Turchetti G, Bellelli S, Amato M, et al; On Behalf of the Tuscany CKD Study Group. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *Eur J Health Econ.* 2017;18(7):847-858. [CrossRef PubMed](#)



# A 1-year per-patient cost of therapy administration analysis of mosunetuzumab and tisagenlecleucel in relapsed or refractory follicular lymphoma patients receiving two or more lines of systemic therapy

Marco Bellone<sup>1</sup>, Alice Sabinot<sup>1</sup>, Alessandro D'Arpino<sup>2</sup>, Emanuela Omodeo Salè<sup>3</sup>, Daniela Ghislieri<sup>4</sup>, Lorenzo Pradelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Economics and Outcomes Research, AdRes Health Economics & Outcomes Research, Turin - Italy

<sup>2</sup>Pharmacy Unit, Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia - Italy

<sup>3</sup>Division of Pharmacy, IEO European Institute of Oncology IRCCS, Milan - Italy

<sup>4</sup>Market Access Department, Roche S.p.A., Monza - Italy

## ABSTRACT

**Objective:** A per-patient cost of therapy administration model was developed to estimate the cost of mosunetuzumab vs. tisagenlecleucel in patients with relapsing or refractory follicular lymphoma (R/R FL) receiving two or more lines of systemic therapy (3L+) from both the Italian hospital and societal perspectives.

**Methods:** A per-patient total cost of therapy administration model was developed to compare the resource consumption of two treatments – mosunetuzumab and tisagenlecleucel. The model considered direct costs such as healthcare labor costs for drug preparation and administration, non-drug consumable costs, and drug purchase. Indirect costs such as patient and caregiver's loss of productivity, transportation, and relocation were also considered. The unit costs and resource use data were retrieved from literature and standard Italian tariffs. To appraise the impact of patients' residency on access-to-care and out-of-pocket expenses, three scenario analyses were conducted.

**Results:** Over 1 year, mosunetuzumab costs approximately one-fourth of tisagenlecleucel per patient. The base-case scenario showed a hospital cost reduction of €158,870 per patient with mosunetuzumab, increasing to €161,974 when including societal costs. Scenario analyses for the societal perspective estimated cost differences of –€161,170, –€166,507, and –€166,811 for scenarios A, B, and C, respectively. Sensitivity analysis indicated that tisagenlecleucel's price had the greatest impact on cost differences, followed by mosunetuzumab's price.

**Conclusions:** This analysis identifies mosunetuzumab as an accessible therapeutic option for 3L+ R/R FL patients in Italy. Future research should collect real-time data and evaluate long-term outcomes.

**Keywords:** Economic evaluation, Healthcare costs, Micro-costing, Oncology

## Introduction

Follicular lymphoma (FL) is the most commonly occurring type of indolent lymphoma in Western countries, accounting for 30% of all lymphomas. It is characterized by a variable and

heterogeneous course, as it tends to relapse and remit over time, posing significant therapeutic challenges (1-5).

Median survival of FL patients is about 20 years, yet it significantly decreases in the case of early progression and with the increase in treatment lines (1-5). There was a high unmet medical need for relapsed/refractory (R/R) heavily treated patients, considering that approximately 20% of FL patients treated with chemo-immunotherapy relapsed within 2 years (6). In this clinical setting, there was a lack of new effective treatments, which often resulted in the rechallenge with previously administered drug combinations (7).

An advancement in the field of precision medicine has been the approval of tisagenlecleucel, a chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR-T) (8,9) for R/R FL patients who have received at least two prior systemic therapies (3L+).

**Received:** July 4, 2024

**Accepted:** November 17, 2024

**Published online:** December 9, 2024

This article includes supplementary materials

**Corresponding author:**

Marco Bellone

email: [m.bellone@adreshe.com](mailto:m.bellone@adreshe.com)



Although Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) have high therapeutic potential, their implementation is hindered by accessibility constraints, the need for close monitoring of adverse events (AEs) (5,6,10), and the necessity of a 3-4 week timeline for manufacturing and administration. In this context, mosunetuzumab – the first bispecific monoclonal antibody approved by the Italian National Medicines Agency in the hematology-oncology setting – could represent a therapeutic option. Mosunetuzumab has demonstrated a high rate of complete responses (CRs) achieved rapidly and sustained over time (CR: 60%, objective response rate (ORR): 80%) (11). As shown in the relevant clinical studies, both alternatives lead to comparable rates of 24-month overall survival (87% for both mosunetuzumab and tisagenlecleucel) and slightly different progression-free survival (48% for mosunetuzumab vs. 57% for tisagenlecleucel), although the clinical differences of the patients enrolled in the respective clinical trials must be taken into account (12,13). Mosunetuzumab is an intravenous (IV) treatment administered for 8 cycles for patients that achieve CR, scalable up to a maximum of 17 cycles for those who achieve a partial response (PR) or maintain a stable disease unless there are concerns of unacceptable toxicity or disease progression. It has a manageable safety profile and can be administered on an outpatient basis, obviating the need for hospitalization (13).

Drawing on data from the ELARA and GO29781 (11,12) trials and corroborating from a recent US source showing similar clinical efficacy for both treatments (14), this study aims to evaluate their relative economic outcomes. The present simulation study compares the economic impact of therapeutic administration of tisagenlecleucel and mosunetuzumab in 3L+ R/R FL patients. The investigation, aimed at providing a monetary evaluation of resources and time during the administration period of 1 year of either therapy, adopts the Italian hospital and societal perspectives.

## Methods

### Model description

A per-patient total cost of therapy model was developed to evaluate the economic implications of mosunetuzumab and tisagenlecleucel (CAR-T) therapy administration in

R/R FL patients. The model was designed to calculate each cost incurred by the hospital and society by simulating the patient's journey throughout a 1-year horizon. The selection of a 1-year horizon aligns with the analytical framework of the per-patient cost-of-care analysis, focusing on the administration phase of both treatments. This period is consistent with the standard administration protocol for mosunetuzumab, which can extend up to 17 cycles depending on patient response (13). This timeframe also comprehensively captures tisagenlecleucel's pathway, spanning approximately 130 days, as detailed by Jagannath et al (15), allowing for a thorough comparative analysis of the administration costs between CAR-T and mosunetuzumab.

The adopted costing approach was bottom-up (micro-costing), and accounted for the time spent by the patient, the caregiver, and the healthcare workers (HCWs) to either receive, support, prepare, or administer each specific therapy.

The logical flow of the model development may be summarized in a few steps:

- outlining of the planned treatment pathway for each therapy;
- identification of pharmaceutical consumption and acquisition costs;
- identification of resource consumption and costs associated with inpatient activities;
- comparison of resource consumptions and costs.

The costing process for the administration of mosunetuzumab and tisagenlecleucel comprises three main phases: (i) the patient's and caregiver's commute (intended as traveling) from and to the hospital (16), (ii) drug preparation, and (iii) drug administration. Within the drug preparation and administration steps, both resource usage and the time spent by the HCW to perform specific tasks were taken into account. This approach allows to estimate costs accounting for healthcare resources consumed, such as HCWs, drug, non-drug consumable, and the time spent with each resource as a patient moves along the entire care pathway.

Since the model adopts a societal perspective, costs related to productivity loss, and the time invested by patients and caregivers were additionally considered (Tab. 1).

**TABLE 1** - Outline of the therapeutic pathways

Phase	Activity	Resources	Perspective
Patient and caregiver commute (I)	Patient and caregiver transfer to the hospital	Time spent by the patient and the caregiver commuting from their accommodation to the hospital to receive the therapy	S
Drug preparation	Drug preparation of the clinical pharmacist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• employment of consumable hospital resources (i.e., medical devices)</li> </ul>	Time spent by the pharmacist for the preparation of the drug Costs of the consumable hospital resources	H
<b>Drug administration</b>	<b>Pre-infusion</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patient preparation</li> <li>• administration resources preparation</li> </ul>	Time spent by the clinical specialist nurse (CSN) to perform pre-infusion activities	H
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patient and caregiver waiting time for the completion of the pre-infusion activities performed by the CSN</li> </ul>	Time spent by the patient and caregiver to wait for the completion of the pre-infusion activities	S

(Cont.)



TABLE 1 - (Continued)

Phase	Activity	Resources	Perspective
	<b>Infusion</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• active monitoring performed by the CSN</li> <li>• employment of consumable hospital resources for infusion</li> </ul>	Time spent by the CSN actively monitoring the patient while the drug is being administered Costs of the consumable hospital resources	H
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• time spent by the patient while being administered the drug</li> <li>• waiting time spent by the caregiver during the infusion session</li> </ul>	Drug administration time Waiting time spent by the caregiver for the completion of the drug infusion	S
	<b>Post-infusion</b>		
	The CSN performs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• post-infusion operations</li> <li>• post-infusion cleaning</li> <li>• post-infusion patient monitoring</li> </ul>	Time spent by the CSN to perform all the post-infusion operations	H
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• time taken to wait for the completion of post-infusion operations by the caregiver</li> <li>• the patient undergoes post-infusion observation</li> </ul>	Monitoring time during post-infusion time Caregiver waiting time for the completion of post-infusion activities on the patient	S
<b>Visit time</b>	Patient and caregiver time spent for: <ul style="list-style-type: none"> <li>• attending visits due to AEs</li> <li>• attending monitoring visit (CAR-T only)</li> </ul>	Time spent by the patient for being visited at AEs occurrence. Time spent by the caregiver for waiting for the patient visit completion CAR-T only: time spent by the patient to be visited in the post-infusion monitoring phases of CAR-T. Waiting time for the caregiver to accompany the patient to monitoring visits	S
<b>Patient and caregiver commute (II)</b>	Transport of the patient and caregiver: <ul style="list-style-type: none"> <li>• the patient returns home</li> </ul>	Time spent by the patient and caregiver for transportation from the hospital to their residence to undergo therapy	S
<b>Accommodation and housing</b>	Hotel or rental for the accommodation during the initial 130 days of gene therapy (CAR-T)	Only patients coming from regions lacking ATMP-specialized centers must reside near the reference hospital center	S

H = hospital perspective; S = societal perspective.

### Mosunetuzumab

The therapeutic pathway for patients with R/R FL receiving mosunetuzumab was modeled to reflect the therapeutic pathway framework of another monoclonal antibody used in a similar setting (Tab. 2), including the main activities and sub-activities, such as drug preparation and infusion procedures in the treatment room (17).

The time to off-treatment curve was employed to estimate the patient's persistence in therapy for 1 year (Study G029781; cut-off date August 27, 2021) (11).

### Tisagenlecleucel

The patient's pathway for gene therapy was based on the description by Jagannath and colleagues (Fig. S1). Patients, before proceeding to CAR-T infusion, go through the phases of apheresis, bridging, and conditioning therapy, followed by 7 days of hospitalization and 93 days of post-infusion monitoring (15). The patient flow entering the infusion phase is derived from the ELARA study (Tab. S4) (18,19).

### Main inputs

Costs, whether direct or indirect, were applied according to the adopted perspective. The societal perspective accounted for both direct and indirect non-healthcare costs, while the hospital perspective considered direct medical costs only (i.e., drugs, medical consumable resources, hospital overheads, HCW time, AEs).

#### Direct healthcare costs

Drug costs were calculated by applying ex-factory net prices with confidential rebates to achieve maximum hospital tender price (data on file). The dose consumed was determined based on the summary of product characteristics' indications, applied to weight (70 kg, assumption), where pertinent (20). The costs associated with serious AEs were also considered for both alternatives. AE management was based on their severity and duration, as well as the employment of specific drugs and monitoring clinical and lab exams (21). For high-grade, life-threatening AEs, it was

**TABLE 2** - Resource use synopsis, mosunetuzumab

Phase	Activity	Personnel	Time spent (minutes)	Source	Notes
<b>Drug preparation</b>	<i>Drug preparation</i>	Pharmacist	11.00	(36)	–
<b>PRE-INFUSION</b>					
<b>Drug administration</b>	<i>Patient preparation</i>	Clinical specialist nurse (CSN)	8.50		–
<b>PRE-INFUSION</b>	<i>Consumables preparation</i>		8.90		–
	<i>Non-specified</i>	Patient	17.40	Calculated	Sum of the time spent by the CSN for preparing the patient and the instruments/consumable resources for the infusion
		Caregiver	17.40	Calculated	
<b>Drug administration</b>	<i>Drug administration</i>	CSN	9.20	(36)	Share on active time EASIER (data on file)
<b>INFUSION</b>		Patient	240.00	(13)	Infusion time from Summary of Product Characteristics (SPC)
		Caregiver	240.00		
<b>Drug administration</b>	<i>Post-infusion activities</i>	CSN	3.50	(36)	–
<b>POST-INFUSION</b>		Patient	3.50		
		Caregiver	3.50		
	<i>Clearing and tidying the operational site</i>	CSN	6.10		–
	<i>Active monitoring</i>	CSN	3.90		
		Patient	30.00	–	Assumption
		Caregiver	30.00	–	Assumption

assumed that each occurrence would require admission to the intensive care unit (ICU). The clinical and lab exam costs were estimated based on their frequencies of use, applying specific tariffs (22) (more details on supplemental material Tabs. S1 and S2 (23-25) Tabs. S6 and S7 (18,26-28)).

In Italy, healthcare resources for CAR-T administration are comparable to the autologous stem cell transplantation (ASCT), due to overlapping clinical management aspects, such as apheresis procedures, conditioning therapies, and inpatient infusions. An American study compared resource utilization between ASCT and CAR-T treatment in patients with R/R diffuse large B-cell lymphoma (29). The study found that CAR-T treatment required approximately 30% less HCWs' time than ASCT, particularly among nursing staff, due to fewer chemotherapy cycles, outpatient visits, and shorter hospital stays. This observed difference in time associated with CAR-T treatment has been used to adjust the cost related to resource consumption of ASCT from the perspective of an Italian hospital (29,30). The remainder of CAR-T therapy-related costs consisted of bridging therapy, tisagenlecleucel drug costs, and post-infusion monitoring costs. Hospital-attributable costs for the bridging therapy were estimated based on the percentage of use of specific drugs, as described in the ELARA study (45% of patients received optional antineoplastic bridging chemotherapy for stabilization) (Tabs. S3 and S4) (31). The drugs employed in this phase, which last approximately 4 weeks, include rituximab, gemcitabine, oxaliplatin, etoposide, cyclophosphamide, and vincristine (Tab. S3). Patients undergoing CAR-T are usually

monitored post-infusion, these costs are modeled according to the resource use frequency (Tab. S5).

Acknowledging the existence of Italian studies on the topic, we included one supplemental analysis including estimates retrieved from Cavallo et al (32). This secondary analysis replaces the estimated hospitalization costs for the base case with the average hospitalization cost derived from the work of Cavallo and colleagues, which considered the resource consumption of only CAR-T-eligible patients who received infusion.

#### Healthcare workers

The time HCWs spend on the activities and sub-activities was valued by average hourly gross wages to quantify the hospital cost of HCW, as defined in ARAN and ISTAT (Tab. S8) (33-35). The costs attributable to the time spent by HCWs during mosunetuzumab and bridging therapy administration were calculated on the time measurements available in literature in similar settings (36,37).

For mosunetuzumab, we employed time estimates from the EASIER study (36) (data on file). These estimates pertain to the active time for pharmacists in drug preparation and for nurses in the treatment room during the administration of a comparable IV drug. Additionally, the active time for nurses administering mosunetuzumab was adjusted to its specific summary of product characteristic (SPC) (Tab. 2).

Conversely, the active-time estimates observed by De Cock and colleagues (37) – which measured drug preparation



and chair time for IV rituximab – were used as reference for the bridging therapy phase of the CAR-T pathway. The same time estimates, adjusted as necessary to maintain the ratio between nurse active time and rituximab infusion time, were applied to concurrent chemotherapies or those administered without rituximab (Tab. S4).

All non-drug consumables for preparation and administration of inpatient IV therapies were applied as one-off costs and their cost was set as per specific public tender price (Tab. S9). The overhead costs were also considered, valued according to an Italian survey: in particular, these costs were estimated as 25% of the full costs of health service – that is, in-hospital IV administration, HCW wage, excluding drug acquisition cost (38).

#### *Direct non-healthcare and indirect costs*

The model employs the human capital and Proxy Good approaches to assess the indirect costs associated with patients receiving either mosunetuzumab or tisagenlecleucel. The productivity losses resulting from patients undergoing therapy, including both paid and unpaid work, were calculated. Whereas the value of paid activities was based on the Italian Time Use Survey – which provides data, grouping by age and sex, on time dedicated to paid and unpaid activities of the general population – the monetary value of unpaid work was valued by applying minimum wage rates (34). The demographic characteristics employed as proxies for Italian patients with FL included a mean age of 60 years and a distribution of male and female patients of 61% and 39%, respectively, as observed in the intention-to-treat population of the GO29781 study (11). Productivity losses were calculated by considering the time to undergo infusions related to both treatments and to manage any AEs' occurrence. In the CAR-T pathway, productivity losses also included the average hospital visit duration for monitoring, which is assumed to be of 1 hour as it comprises several tests (i.e., electrocardiogram, full blood count, biopsy, etc.) (15). In the case of in-ward hospitalizations for severe AEs in both treatments, the patient's productivity loss excluded the time dedicated to daily sleep, and considered the absence of the caregiver during this period (39).

The expenses incurred by caregivers were modeled according to their distribution across the Italian population needing care, that is, 80% (40), of which 91% consists of informal caregivers (36) (data on file). Formal care costs were based on standard wages for domestic workers. Correspondingly, the monetary value of informal care was calculated by proportionally deducting caregiving time from daily routines (Tab. S8).

#### *Transportation and Rent Accommodation*

Additional patient-borne costs are divided into two categories: (i) commuting time-related costs and (ii) relocation and rent accommodation costs.

Commuting costs were estimated based on the average travel time from the patient's residence to the hospital – assumed to be 30 minutes – multiplied by the average cost of transport (Tab. S11). The average transportation cost was calculated based on usage estimates of specific means

of transportation collected during the EASIER observational study (unpublished data) (41-47). Commuting costs were applied each time the patient and, consequently, their caregiver went to the hospital, whether for the administration of either therapy, any AE occurrence, or monitoring visits.

Relocation and accommodation costs were exclusively considered for patients undergoing tisagenlecleucel administration. CAR-T therapy is a specialized medical intervention with limited accessibility in Italy. Consequently, patients receiving this treatment may incur significant relocation expenses that are worth being appraised. These costs were calculated based on the period a patient (130 days) is required to relocate close to the ATMP-specialized healthcare center (within 2 hours' distance), if necessary, and the various types of accommodations available (15). The patient is expected to either use a rented flat or stay in a standard hotel room (Tab. S12) (48). The *base-case* analysis takes into account the unavailability of specialized healthcare centers across Italy, which forces 14.90% of patients to relocate to the nearest region for treatment. Given the Italian geographical barriers, 2.68% of the Italian population may necessitate air travel, as could be the case for residents in Sardinia (49) (Tab. S13).

To address the potential costs associated with relocation across the Italian population, three distinct scenarios were hypothesized. *Scenario A* presumes that all (100%) patients reside in an Italian region with an ATMP-specialized healthcare center. In this scenario, patients can reach a specialized center within 2 hours and only incur commuting costs. *Scenario B* assumes patients must travel to a neighboring region only by car, and they must rely on local accommodation. Instead, *scenario C* applies to the sole patients (such as Sardinian) who must rely on air transportation to reach a specialized healthcare center. Patients in *scenario C* bear the highest average transportation expenses and incur local accommodation costs. Transportation costs associated with each scenario are calculated based on the average kilometrical distance that patients must travel to reach the nearest ATMP-specialized center, adjusted for the mode of transportation expected to cover that distance. Distances were assumed to be the straight-line kilometers from the regional capital of residence to the closest ATMP center.

#### **Univariate sensitivity analysis**

To assess parameter uncertainty, a one-way sensitivity analysis was conducted. This type of analysis addresses the relative importance of the model's variables, by varying each parameter by  $\pm 20\%$  one at a time. A tornado diagram is built on the cost difference between mosunetuzumab and tisagenlecleucel pathways from the societal perspective. The varied parameters are sorted in descending order by their relative impact on the model outcome

## **Results**

### **Hospital perspective**

Based on the considered timeframe, which includes eight cycles for CR and up to 17 cycles for PR, the estimated mean cost of administering mosunetuzumab is €52,619 in the

base-case analysis. This cost includes the drug cost, as well as the cost of consumables, HCWs, and the management of serious AEs related to the therapy (Tab. 3).

On the other hand, the estimated mean cost for administering tisagenlecleucel-based therapy is €211,489, which includes the cost of engineered lymphocytes, peri-infusional costs (apheresis, conditioning, and hospitalization), bridging therapy, managing serious AEs, and post-infusion monitoring. Overall, the base-case use of mosunetuzumab results in a reduction of hospital costs by €158,870 per patient along the considered time horizon (Tab. 3).

**TABLE 3** - Base-case results, hospital perspective (total direct healthcare costs)

Base-case results, hospital perspective (total direct healthcare costs)	Cost per patient (€)
Mosunetuzumab*	52,619.42
Tisagenlecleucel*	211,489.46
<b>Difference (mosunetuzumab vs. tisagenlecleucel)</b>	<b>-158,870.04</b>

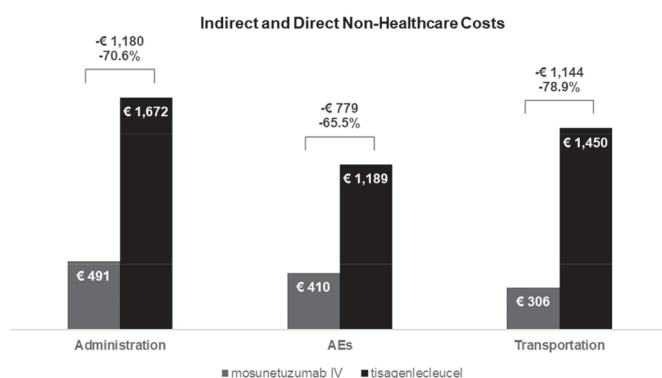
\* Total cost of therapy administration includes all direct healthcare costs, such as drugs, administration, monitoring, and AE management cost. Drug prices net of mandatory confidential discounts were applied to achieve the maximum tender hospital prices of mosunetuzumab, tisagenlecleucel, bridging therapy, and drugs for managing AEs.

As far as the secondary analysis incorporating Italian patient-level estimates (32) is concerned, similar results were obtained. This analysis revealed that the estimated mean cost difference between administering mosunetuzumab and tisagenlecleucel is -€157,342 (Tab. S10), which aligns with the base-case results.

### Societal perspective

The estimated cost difference between mosunetuzumab and tisagenlecleucel, including hospital and social costs, is €161,974 in the base case (Tab. 4).

For mosunetuzumab, the impact of indirect and non-healthcare direct costs is broken down into €491 for administration, €410 for AE-related expenses, and €306 for transportation. In the case of tisagenlecleucel, the indirect costs are 70% higher, totaling roughly €3,000 (Fig. 1). Tisagenlecleucel



**FIGURE 1** - Base-case results, detail on indirect and direct non-healthcare costs, societal perspective.

costs borne by the patient and caregiver amount to €1,196 for administration, €101 at the bridging therapy stage, €1,189 for AE-related expenses, €374 for monitoring, and €1,450 for transportation and relocation (Tab. 4).

**TABLE 4** - Base-case results, societal perspective (total of direct and indirect costs)

Cost of therapy administration, mosunetuzumab	Cost per patient (€)
Mosunetuzumab, direct healthcare costs*	52,619.42
Indirect (patient and caregiver) and direct costs (formal caregiver) for administration	491.42
AEs indirect and direct non-healthcare costs (patient and caregiver)	410.18
Indirect (patient and caregiver) and direct costs (formal caregiver) for transportation	306.15
<b>Total cost</b>	<b>53,827.17</b>
Cost of therapy administration, tisagenlecleucel	Total cost per patient (€)
Tisagenlecleucel, direct healthcare costs*	211,489.46
Tisagenlecleucel infusion indirect and direct non-healthcare costs (patient and caregiver)	1,196.15
Bridging therapy indirect and direct non-healthcare costs (patient and caregiver)	101.35
Monitoring indirect and direct non-healthcare costs (patient and caregiver)	374.06
AE indirect and direct non-healthcare costs (patient and caregiver)	1,189.32
Indirect (patient and caregiver) and direct costs (formal caregiver) for transportation and relocation	1,450.33
<b>Total cost</b>	<b>215,800.67</b>
<b>Difference (mosunetuzumab vs. tisagenlecleucel)</b>	<b>-161,973.50</b>

\* Total cost of therapy administration includes all direct healthcare costs, such as drugs, administration, monitoring and AE management cost. Drug prices net of law mandatory discounts are shown. For the analyses, mandatory confidential discounts were applied to achieve the maximum tender hospital prices of mosunetuzumab, tisagenlecleucel, bridging therapy, and drugs for managing AEs.

From the societal perspective, three scenario analyses were hypothesized to address that some patients are required to move from their original region to undergo gene therapy. The associated savings for mosunetuzumab amount to €161,170, €166,507, and €166,811, respectively for the scenarios A, B, and C (Tab. 5).

### Univariate sensitivity analysis

The tornado diagram resulting from the sensitivity analysis summarizes the effect of variation in key model parameters on the cost difference between the two therapeutic pathways from the societal perspective (Fig. S2). Ranking first, the price of tisagenlecleucel is the most impactful variable, followed by mosunetuzumab drug price.

**TABLE 5** - Scenario analyses, societal perspective

Scenario	Main assumption	Difference (mosunetuzumab vs. tisagenlecleucel) (€)
<b>A</b>	100% of patients come from a region with an ATMP-specialized center.	<b>-161,170.05</b>
<b>B</b>	100% of patients have to travel and relocate to a neighboring region by car.	<b>-166,506.61</b>
<b>C</b>	100% of patients have to use air travel services to reach an ATMP-specialized center.	<b>-166,810.84</b>

## Discussion

According to recently published studies, mosunetuzumab and tisagenlecleucel offer similar clinical efficacy for patients with R/R FL who have received three or more lines of therapy (14). Yet – as shown by the results of the present per-patient cost analysis – from both societal and hospital perspectives, mosunetuzumab's therapeutic costs are approximately one-quarter of that of its comparator. According to the conducted univariate sensitivity analysis, drug prices are the main drivers behind the cost difference between these two therapeutic pathways.

The limited availability of centers – specialized in ATMP – in addition to the difficult management of patient referral is a significant barrier for patients seeking access to this treatment option in Italy. These hurdles can disproportionately affect patients residing in certain regions, posing a great inequality burden on them (10,50,51). To address these societal issues, three scenario analyses were conducted. Our results consider the impact of indirect and non-healthcare direct costs associated with the two therapies: the further away the patients live from the nearest ATMP-specialized center the higher the expected supplementary disbursement. Patients dwelling in regions equipped with ATMP centers show the lowest cost difference vs. mosunetuzumab, €161,170 (*scenario A*). Conversely, patients living in Sardinia, whose location was used as a proxy for the most unfavorable scenario (*scenario C*), bear higher additional expenses, up to approximately €5,600 per patient as against mosunetuzumab.

Mosunetuzumab follows the typical outpatient administration pathway as any other IV drug, whereas CAR-T therapies involve several inpatient sub-steps that contribute to the difference in savings in both perspectives (15,32). This resulted in the optimization of HCW efficiency and minimization of direct healthcare resources when compared to the complex and resource-intensive pathway typically involved in CAR-T therapy.

To the best of our knowledge, the present study is accompanied by only two literature resources for the cost estimation of the CAR-T therapeutic pathway in the Italian setting (32,52). The common ground these studies lay on is the great challenge for the Italian NHS in addressing the implementation costs associated with managing CAR-T patients. Among others, the augmentation of medical staff alongside

hospitalization capacity constitutes a prominent concern. Furthermore, the research strategy in both studies relies on expert opinion, resulting in a highly variable spectrum of estimates for resource expenditures entailed in CAR-T administration. The deficit of validated information on resource spending suggests the need for time and motion studies on this topic and constitutes one of the limitations of the analyses conducted thus far, including one of the present study. Nevertheless, the resource consumption associated with the CAR-T therapeutic pathway reported in the most recent Italian study (32) supports the current analysis' estimation, as shown in the conducted secondary analysis.

Due to the short timeframe of 1 year, it was not possible to assess the progression of patients after either therapy, who allegedly undergo further lines of treatment, rehospitalizations, or therapeutic changes. Strictly linked to this, the model assumes that resources are consumed linearly in both therapeutic routes, meaning that there are no usage deviations during the 1-year time horizon, underestimating certain additional costs that the healthcare center may incur in a real-life setting. A further major limitation of our research is its reliance on aspecific literature data (15,36,37) as model inputs. Our approach was driven by the absence of detailed Italian- and drug-specific time and motion studies. Consequently, the data used may not fully capture actual healthcare practices, potentially leading to generalizability issues. Despite this, considerable efforts were made to adapt the non-specific estimates to better align with the context of interest (29,30). In this study, it is also crucial to acknowledge two assumptions. First – due to the lack of therapy-differential data on the role of informal (36,40) and formal caregivers in providing patient support – it was assumed that either caregiver contribution would be the same for both CAR-T and mosunetuzumab pathways. This may affect the accuracy of our cost and resource utilization estimates. Secondly, monitoring visits for tisagenlecleucel (15) are assumed to last 1 hour. Such duration may not fully represent real-world practice but it was deemed an acceptable estimate, in the absence of more precise data or expert opinion.

According to our 1-year analysis, mosunetuzumab has proven to be a cost-saving alternative from both the societal and hospital perspectives in the Italian context. The use of this novel bispecific monoclonal antibody for R/R FL 3L+ patients could enable local hospitals to reallocate saved resources and address inequality and access-to-therapy constraints. Notwithstanding the innovative clinical efficacy of tisagenlecleucel, enduring a CAR-T inpatient journey may affect patients' quality of life, additional costs, and hospital disbursements. The scenario analyses displayed that a closer residence to an ATMP-specialized center does not pledge striking savings vs. mosunetuzumab. In the societal *base-case* scenario, the cost difference of €161,975 between mosunetuzumab and tisagenlecleucel underscores the substantial impact of indirect costs on patients and caregivers. The time required from both patients and their caregivers results in productivity losses. Coupled with relocation and transportation expenses, these factors contribute to approximately a 70% increase in financial strain due to supplementary disbursements in our analysis. In the broader context of

socioeconomics, these factors emphasize the importance of considering the holistic implications of gene therapies that are often overlooked and hardly estimated (50,53).

Some key considerations are worth mentioning for future research. Besides methodological refinement that should incorporate a more comprehensive and dynamic approach, it would be beneficial to invest in collecting real-time data on resource utilization, time consumption, and costs associated with the administration of mosunetuzumab and tisagenlecleucel. This could be attained by conducting time and motion observational studies capturing patient's therapeutic course and treatment patterns. Furthermore, efforts should be directed toward bridging the gap in evaluating the long-term outcomes of patients receiving either therapy. Comprehensive assessments should also consider the progression of patients over an extended period, including subsequent lines of treatments or resource use changes past the 1-year time horizon. Finally, model validation against real-world data, when available, is essential to enhance the credibility of the findings. This validation process could involve comparing the model predictions with real-life observed outcomes.

## Conclusion

Mosunetuzumab and tisagenlecleucel offer similar clinical efficacy for patients with R/R FL 3L+. The two administration pathways largely differ, seeing mosunetuzumab as a valid outpatient alternative to the complex CAR-T patient journey. These major differences in administration, tied to the sub-optimal availability of ATMP-specialized centers in Italy, resulted in 75% monetary and significant time resource savings for patients who undergo infusions of the bispecific antibody from both the Italian hospital and societal perspective.

## Authors' contribution

DG established the overall direction and objectives, developed the initial ideas and framework for the study. AS and MB managed the data collection and ensured the integrity and accuracy of the datasets used in the research. Data analysis (statistical evaluations and interpretation) was conducted by AS and MB. The core research efforts (i.e., data collection) were conducted by AS and MB. MB designed the methods and was also responsible for the development and maintenance of software tools. The project was supervised by LP, who managed timelines and resources, offering guidance and oversight to ensure the research was conducted appropriately. ADA, EOS, and DG performed the validation of results and data verification. AS and MB were responsible for creating visual representations of the data, to aid in interpretation and presentation. The initial drafting and writing of the manuscript were done by AS and MB, who compiled the research findings into a coherent document. AS and MB reviewed and edited the manuscript, making revisions and improvements to ensure clarity and quality of the final publication.

## Disclosures

**Conflict of interest:** MB and AS are employees of AdRes srl, which has received project funding from Roche SpA for the development of this research. LP is a co-owner and employee of AdRes srl, which

has received project funding from Roche SpA for the development of this research. DG is an employee of Roche SpA. EOS and ADA have received consulting fee from AdRes srl for manuscript writing.

**Financial support:** This study was funded by Roche SpA

**Data availability statement:** The data presented in this study are available as supplementary material to this article.

## References

1. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E Arnanon. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma*. 2022 Jan;63(1):54-63. [CrossRef](#). [PubMed](#)
2. Kaseb H, Ali MA, Koshy NV. Follicular lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [Online](#). (Accessed July 2024)
3. Link BK, Day BM, Zhou X, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol*. 2019 Feb;184(4):660-663. [CrossRef](#) [PubMed](#)
4. Mounier M, Bossard N, Remontet L, et al; EURO-CARE-5 Working Group; CENSUR Working Survival Group. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EURO-CARE-5). *Lancet Haematol*. 2015;2(11):e481-e491. [CrossRef](#) [PubMed](#)
5. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. July 2020;10(7):1-12. [CrossRef](#)
6. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early relapse in first-line follicular lymphoma: a review of the clinical implications and available mitigation and management strategies. *Oncol Ther*. 2021 Dec;9(2):329-346. [CrossRef](#)
7. Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(5):1077-1087. [CrossRef](#) [PubMed](#)
8. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea. Sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1 o agosto 2018 al 31 agosto 2018. [Online](#). (Accessed July 2024)
9. European Medicines Agency (EMA). Kymriah. [Online](#). (Accessed July 2024)
10. Canales Albendea MÁ, Canonico PL, Cartron G, et al. Comparative analysis of CAR T-cell therapy access for DLBCL patients: associated challenges and solutions in the four largest EU countries. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1128295. [CrossRef](#) [PubMed](#)
11. Genentech, Inc. An open-label, multicenter, phase I/II trial evaluating the safety, efficacy, and pharmacokinetics of escalating doses of mosunetuzumab (BTCT4465A) as a single agent and combined with atezolizumab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *clinicaltrials.gov*; 2023 Nov. Report No.: NCT02500407. [Online](#). (Accessed July 2024)
12. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, et al. Long-term clinical outcomes and correlative efficacy analyses in patients (pts) with relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL) treated with tisagenlecleucel in the ELARA trial. *Blood*. 2022;140(suppl 1):1459-1463. [Online](#). (Accessed July 2024)



13. European Medicines Agency (EMA). RCP. Mosunetuzumab. [Online](#). (Accessed July 2024)
14. Matasar M, Sanchez Alvarez J, Parisé H, et al. Cost-effectiveness analysis of mosunetuzumab for treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma after two or more lines of systemic therapy in the United States. *J Med Econ*. 2024;0(ja):1-36. [CrossRef](#)
15. Jagannath S, Joseph N, Crivera C, et al. Component costs of CAR-T therapy in addition to treatment acquisition costs in patients with multiple myeloma. *Oncol Ther*. 2023 June;11(2):263-275. [CrossRef](#)
16. Cheng AC, Levy MA. Determining burden of commuting for treatment using online mapping services – a study of breast cancer patients. *AMIA Annual Symposium Proceedings*. 16 aprile 2018;2017:555. [PubMed](#)
17. Bellone M, Pradelli L, Tavarozzi R, et al. Economic consequences of administering obinutuzumab as a short duration infusion in Italian patients with advanced follicular lymphoma: a cost analysis. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutic Pathways*. 2022 Nov; 23(1). [CrossRef](#)
18. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332. [CrossRef](#)
19. Fowler NH, Dickinson M, Ghosh M, et al. Assessment of health-care resource utilization and costs in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma undergoing CAR-T cell therapy with tisagenlecleucel: results from the Elara study. *Blood*. 2021;138(suppl 1):3533. [CrossRef](#)
20. AIFA. Linee guida per la compilazione del dossier a supporto della domanda di rimborsabilità e prezzo di un medicinale. 2020. [Online](#) (Accessed July 2024)
21. CODIFA. *L'Informatore Farmaceutico*. 2023. [Online](#). (Accessed July 2024)
22. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(1):47-62. [CrossRef PubMed](#)
23. Tarricone R, Torbica A, Franzetti F, Rosenthal VD. Hospital costs of central line-associated bloodstream infections and cost-effectiveness of closed vs. open infusion containers. The case of Intensive Care Units in Italy. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010 May;8:8. [CrossRef PubMed](#)
24. Ministero della Salute. Ministero della Salute. *Ricoveri Ospedalieri, SDO. Rapporti Annuali*. 2020. [Online](#). (Accessed July 2024)
25. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055-1065. [CrossRef PubMed](#)
26. Cosenza M, Sacchi S, Pozzi S. Cytokine release syndrome associated with T-cell-based therapies for hematological malignancies: pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *IJMS*. 2021 July;22(14):7652. [CrossRef PubMed](#)
27. Thieblemont C, Dickinson M, Martinez-Lopez J, et al. Efficacy of tisagenlecleucel in adult patients (Pts) with high-risk relapsed/refractory follicular lymphoma (r/r FL): subgroup analysis of the phase II Elara study. *Blood*. 2021;138(suppl 1):131. [CrossRef](#)
28. Adkins S. CAR T-cell therapy: adverse events and management. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(suppl 3):21-28. [PubMed](#)
29. Ring A, Grob B, Aerts E, et al. Resource utilization for chimeric antigen receptor T cell therapy versus autologous hematopoietic cell transplantation in patients with B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;101(8):1755-1767. [CrossRef PubMed](#)
30. Martino M, Console G, Russo L, et al. Autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: an activity-based costing analysis, comparing a total inpatient model versus an early discharge model. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(8):506-512. [CrossRef PubMed](#)
31. SORESA. 2023. [Online](#). (Accessed July 2024)
32. Cavallo MC, Cavazza M, Bonifazi F, et al. Cost of implementing CAR-T activity and managing CAR-T patients: an exploratory study. *BMC Health Serv Res*. 2024 Jan;24(1):121. [CrossRef](#)
33. ARAN. *Retribuzioni medie pro-capite nella pubblica amministrazione per tipologia di personale*. 2021. [Online](#). (Accessed July 2024)
34. ISTAT. *Uso del tempo*. [Online](#). (Accessed July 2024)
35. ISTAT. *Struttura delle retribuzioni*. 2013. [Online](#). (Accessed July 2024)
36. Pradelli L, Massaia M, Todisco E, et al. Improved efficiency of daratumumab treatment of multiple myeloma adopting the subcutaneous route: a micro-costing analysis in three Italian hematology centers. *Cancer Med*. 2023 Dec;12(23):21480-21489. [CrossRef](#)
37. De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, et al. Time savings with rituximab subcutaneous injection versus rituximab intravenous infusion: a time and motion study in eight countries. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157957. [CrossRef PubMed](#)
38. Mantellini P, Lippi G. *I costi dello screening*. [Online](#). (Accessed July 2024)
39. AGENAS. *Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali per ricoveri personale e spesa delle aziende ospedaliere*. 2003. [Online](#). (Accessed July 2024).
40. *Il Sole 24ore. Quotidiano Sanità. Going lean in oncematologia. L'ottimizzazione dei day hospital*. 2016. [Online](#). (Accessed July 2024)
41. *Automobile Club d'Italia – Sito ufficiale*. [Online](#). (Accessed July 2024)
42. *FormazioneTurismo.com. Voli, le tariffe europee per chilometro: dove conviene acquistare i biglietti*. [Online](#). (Accessed July 2024)
43. *Bologna-guide.com. Taxi Bologna. Numeri di Telefono – Tariffe – Costi – Prenotazione*. [Online](#). (Accessed July 2024)
44. *InTaxi – Prenotazione Taxi Online a Milano. Tariffe taxi Milano*. 2021. [Online](#). (Accessed July 2024)
45. *Transfer Milano. Taxi Milano Linate Aeroporto*. [Online](#). (Accessed July 2024)
46. *Aeroporti di Roma. Benvenuti all'aeroporto di Roma Fiumicino «Leonardo da Vinci»*. [Online](#). (Accessed July 2024)
47. *Comune di Milano. Servizio taxi e tariffe applicate*. [Online](#). (Accessed July 2024)
48. *Tremolada L. Info Data. 2022. Quanto costa in Italia vivere in una casa? Quasi un terzo del reddito per chi è in affitto*. [Online](#). (Accessed July 2024)
49. *Associazione Italiana contro le Leucemie – linfomi e mieloma (AIL). Accesso alle CAR-T*. [Online](#). (Accessed July 2024)
50. Jommi C, Bramanti S, Pani M, Ghirardini A, Santoro A. CAR T-cell therapies in Italy: patient access barriers and recommendations for health system solutions. *Front Pharmacol*. 2022 June;13:915342. [CrossRef PubMed](#)
51. *ATPM. Forum 2022*. [Online](#). (Accessed July 2024).
52. Foglia E, Garagiola E, Ladisa V, et al. Multidimensional results and reflections on CAR-T: the Italian evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb;20(5):3830. [CrossRef PubMed](#)
53. *Odstrcil MS, Lee CJ, Sobieski C, Weisdorf D, Couriel D. Access to CAR T-cell therapy: focus on diversity, equity and inclusion*. *Blood Rev*. 2024 Jan;63:101136. [CrossRef PubMed](#)



# Analisi di costo-efficacia di brentuximab vedotin in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) in pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin in stadio IV

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Francesco Saverio Mennini<sup>1,2</sup>, Silvia Ripoli<sup>3</sup>, Laura Fioravanti<sup>3</sup>, Victoria Federico Paly<sup>4</sup>, Alexa Lina Molinari<sup>4</sup>, Paolo Morelli<sup>5</sup>, Stanimira Krotneva<sup>6</sup>, Shujun Li<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Economic Evaluation and HTA – IGF Department, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata” - Italy

<sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health – Kingston University London, London - UK

<sup>3</sup>Patient Value & Access Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

<sup>4</sup>Takeda Pharmaceuticals America, Inc., Lexington, Massachusetts - USA

<sup>5</sup>Medical Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

<sup>6</sup>Evidera, Montreal, Québec - Canada

<sup>7</sup>Evidera, Waltham, Massachusetts - USA

## Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage IV Hodgkin lymphoma in Italy

**Objectives:** Advanced Hodgkin's lymphoma (HL) is a rare severe neoplasm, significantly limiting the ability of patients to do daily activities among other impacts of the cancer. Many adult patients present with advanced stage disease (stages III/IV). This analysis investigates the cost-effectiveness of brentuximab vedotin (BV) in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD) versus ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine) for the frontline treatment of stage IV HL in Italy based on data from the ECHELON-1 clinical trial.

**Methods:** The analysis was conducted from the perspective of the National Health Service using a Markov model with three mutually exclusive health states and a lifetime time horizon. Transition probabilities were taken from the six-year follow-up data of ECHELON-1. Costs were obtained mainly from published literature and national tariffs. For all drugs, ex-factory prices net of the mandatory reductions required by law were considered. Scenarios on possible confidential drug discounts were also explored.

**Results:** BV in combination with AVD was associated with an increase of € 44,551 in total costs of 1.03 life-years (LYs) and 0.85 quality-adjusted life-years (QALYs) as compared with ABVD in the base-case scenario. The incremental cost-effectiveness ratio and the incremental cost-utility ratio were estimated equal to € 43,179/LYs and € 52,257/QALYs, respectively, when based on ex-factory prices. BV in combination with AVD was shown to be a cost-effective option in 24 out of 36 scenarios examining possible confidential discounts (ranging from 0% to 60%) for high-cost drugs included in the analysis based on a € 41,411/QALYs threshold for severe diseases.

**Conclusions:** Based on data from 6 years of follow-up from the ECHELON-1 trial, BV in combination with AVD has the potential to be a cost-effective option versus ABVD for the frontline treatment of stage IV HL in Italy.

**Keywords:** Brentuximab Vedotin, Cost-effectiveness analysis, Economic evaluation, Hodgkin lymphoma

Received: June 18, 2024

Accepted: October 31, 2024

Published online: December 10, 2024

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Andrea Marcellusi

email: [andrea.marcellusi@uniroma2.it](mailto:andrea.marcellusi@uniroma2.it)

## Introduzione

Il linfoma di Hodgkin (LH) in stadio avanzato (stadio III e IV) è una neoplasia severa rara che colpisce in modo particolare i giovani adulti in età lavorativa e le persone anziane, limitandone significativamente la capacità di svolgere le attività quotidiane.

Tale neoplasia colpisce i linfonodi e ha origine dai linfociti B, una specifica sottopopolazione di globuli bianchi o



leucociti. Il linfoma di Hodgkin si differenzia dalle leucemie poiché si sviluppa come una massa localizzata e non si diffonde nel sangue o nel midollo osseo; inoltre, si distingue dai linfomi non Hodgkin in termini di sede di comparsa, di modalità di avanzamento e di presenza extranodale (diffusione del tumore al di fuori dei linfonodi).

Il LH mostra una distribuzione bimodale per età peculiare, con un primo picco nei pazienti < 40 anni di età e un secondo picco dopo i 60 anni di età. Il LH rappresenta uno dei tumori maligni più comuni nei giovani adulti, colpendo i giovani in età lavorativa, in particolare quelli di 20-40 anni di età (1,2), con un'età media alla diagnosi generalmente riportata tra i 30 e i 42 anni (1,2). L'incidenza di LH è anche particolarmente alta nei pazienti di età  $\geq$  60 anni (3). Pertanto, dal momento che il LH limita significativamente la capacità di una persona di svolgere le attività quotidiane, questa malattia viene definita severa (4). Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo la diagnosi del LH è dell'85% negli uomini e dell'87% nelle donne (4).

Dal punto di vista del trattamento, il linfoma di Hodgkin può essere gestito attraverso diverse opzioni terapeutiche. La stadiazione della malattia viene effettuata attraverso il sistema di Ann Arbor che distingue tra malattia localizzata (stadio I o II) e malattia avanzata (stadio III o IV) in relazione ad alcuni criteri (5).

Alla diagnosi, circa il 40% dei pazienti con LH presenta la malattia in stadio avanzato (stadio III e IV) secondo i criteri del sistema Ann Arbor; tali pazienti risultano caratterizzati da una prognosi più severa e sfavorevole (6).

Negli ultimi decenni, i progressi raggiunti nella chemioterapia in combinazione o meno con la radioterapia hanno aumentato significativamente il tasso di guarigione dei pazienti affetti da LH. In Italia, le chemioterapie autorizzate e rimborsate per il trattamento dei pazienti adulti precedentemente non trattati affetti da LH (stadio III/IV) sono ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) e BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine e prednisone), sebbene il trattamento con bleomicina sia spesso associato a tossicità polmonare. Tuttavia, una quota sostanziale di pazienti con LH in stadio avanzato (stadio III e IV) presenta una recidiva o risulta refrattaria al trattamento con ABVD (11-13). I regimi a base di BEACOPP, invece, possono provocare effetti avversi sulla fertilità ed essere associati a un aumentato rischio di tumori secondari (7).

Oltre ai regimi ABVD e BEACOPP, anche brentuximab vedotin in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (BV+AVD) è autorizzato e rimborsato per i pazienti precedentemente non trattati con LH in stadio IV. BV+AVD è l'unico trattamento che ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) rispetto ad ABVD. Nello studio clinico di fase 3 ECHELON-1, nell'ultimo follow-up a 6 anni, il trattamento di prima linea con BV+AVD ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa dell'OS rispetto ad ABVD, sia nella popolazione ITT (stadio III e IV, HR = 0,59; IC 95%: 0,40-0,88;  $p = 0,009$ ), sia nella popolazione in stadio IV (HR: 0,48; IC 95%: 0,29-0,80) (8).

Lo studio ECHELON-1 ha inoltre dimostrato che il trattamento con BV+AVD migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione dei pazienti con LH rispetto al

trattamento con ABVD (8); infatti, i dati a 6 anni di follow-up hanno dimostrato un beneficio di lungo periodo in termini di sopravvivenza libera da progressione per i pazienti in trattamento con BV+AVD rispetto ad ABVD sia nella popolazione ITT (HR per progressione della malattia o morte pari a 0,68; IC 95%: 0,53-0,87) sia nella popolazione in stadio IV (HR: 0,72; IC 95%: 0,53-0,96) (8).

Questi dati dimostrano che BV+AVD garantisce un maggior tasso di guarigione rispetto ad ABVD. Inoltre, BV+AVD ha ridotto notevolmente il rischio di tossicità polmonare grave, imprevedibile e potenzialmente fatale nei pazienti con malattia in stadio III/IV, vs ABVD, grazie all'eliminazione della bleomicina (2,0% vs 7,0% nella popolazione generale e 2,0% vs 13% nella popolazione con età  $\geq$  60 anni) (8,9).

A oggi, non è stata ancora condotta una valutazione economica volta a confrontare i costi e i benefici di BV+AVD rispetto ad ABVD in Italia. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la costo-efficacia di brentuximab vedotin in associazione a doxorubicina, vinblastina e dacarbazina per il trattamento dei pazienti adulti precedentemente non trattati affetti da LH in stadio IV utilizzando i dati dello studio clinico ECHELON-1.

## Metodi

L'analisi di costo-efficacia è stata condotta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) utilizzando un modello di Markov con orizzonte temporale *lifetime*. La popolazione oggetto di studio conserva le caratteristiche della popolazione arruolata all'interno dello studio clinico ECHELON-1 (1), dunque si tratta di una popolazione costituita da pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (LH) CD30+ in stadio IV non precedentemente trattati con un'età media pari a 39,4 anni, una BSA media pari a 1,86 m<sup>2</sup> e un peso medio pari a 73,53 kg. Le probabilità di transizione sono state derivate dai dati di follow-up a 6 anni dello studio clinico ECHELON-1; in particolare, in linea con la popolazione target di questa analisi economica, sono state utilizzate le probabilità di transizione relative alla popolazione con LH in stadio IV (8). La mortalità della popolazione generale è stata implementata attraverso le tavole di mortalità della popolazione residente in Italia (10). L'estrapolazione a lungo termine delle curve di sopravvivenza dal trial clinico ECHELON-1 è stata valutata considerando sia le distribuzioni parametriche standard sia i modelli misti di guarigione (*mixture cure models*) (11).

Il modello economico ha restituito, per ciascuna opzione di trattamento in analisi (BV+AVD e ABVD), i costi diretti sanitari totali, gli anni di vita (LY) e gli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY). Sono stati quindi calcolati il rapporto incrementale di costo-efficacia per LY e per QALY. Sia i costi che gli outcome sono stati scontati a un tasso del 3% annuo (12-14).

## Struttura del modello di Markov

Il modello di Markov utilizzato ai fini dell'analisi risulta costituito da tre stati di salute mutualmente esclusivi: sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS), sopravvivenza post-progressione (*Post-Progression Survival*, PPS) e morte (Fig. 1).

Tutti i pazienti entrano nel modello nello stato di salute PFS e sono seguiti fino alla morte. Una volta entrati nel modello, in corrispondenza di ogni ciclo i pazienti possono rimanere nello stato di salute PFS, passare allo stato di salute PPS (dopo aver sperimentato un evento di progressione) o morire. I pazienti in post-progressione possono passare a una linea di trattamento successiva sulla base della percentuale di pazienti che ricevono ciascuna terapia successiva nel trial ECHELON-1. Le terapie successive sono state valutate solamente in termini di costi. L'impatto delle terapie successive sulla sopravvivenza non è stato modellato esplicitamente; tuttavia, è stato assunto che tale impatto potesse essere rappresentato dai dati di PPS provenienti da ECHELON-1.

Il modello tiene conto della correzione *half-cycle*. I cicli del modello hanno una durata pari a una settimana.

### Dati di efficacia ed estrapolazione oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico

Gli input di efficacia del modello sono stati calibrati sulla base dei dati riferiti ai pazienti in stadio IV arruolati all'interno dello studio clinico ECHELON-1 (dati aggiornati a 6 anni (8)). In particolare, le probabilità di transizione tra gli stati di salute mostrati nella Figura 1 sono state alimentate dalle seguenti curve di sopravvivenza:

- tempo alla progressione (*Time To Progression*, TTP), definito a partire dalla curva di PFS censurando gli eventi di morte prima della progressione e di uscita dal follow-up;
- tempo al decesso (*Time to Death*, TTD), definito a partire dalla curva di PFS censurando gli eventi di progressione prima della morte e di uscita dal follow-up;
- tempo dalla progressione della malattia alla morte (*Post-Progression Survival*, PPS), definito come il tempo dalla progressione della malattia alla morte.

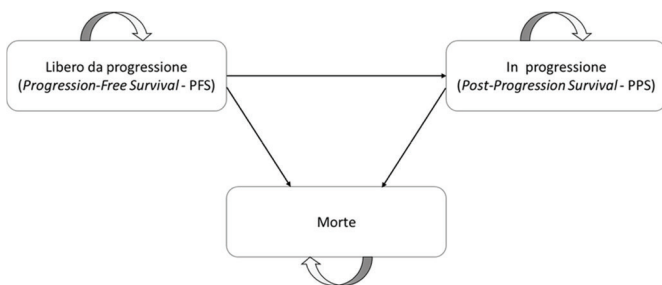


FIGURA 1 - Struttura del modello di Markov.

Gli studi condotti sul LH (15,16) suggeriscono che i pazienti possano essere guariti in prima linea attraverso la chemioterapia o la terapia BV+AVD (16,17). Questo risulta particolarmente evidente nei pazienti con LH che sopravvivono senza recidive oltre i cinque anni (17,18). Il lungo e piatto plateau delle curve di PFS e OS all'interno dello studio clinico ECHELON-1 dopo un esteso follow-up suggerisce che una percentuale di pazienti potrebbe aver raggiunto una remissione a lungo termine e quindi una potenziale guarigione, dopo aver ricevuto la terapia BV+AVD in prima linea. Pertanto, per l'extrapolazione a lungo termine delle curve di

sopravvivenza sono stati esplorati sia le distribuzioni parametriche standard sia i *mixture cure models* (11).

Il tempo alla progressione (*Time To Progression*, TTP) si basa sulle curve KM di PFS dello studio ECHELON-1 con censura degli eventi di morte in pre-progressione ed è stato impiegato per alimentare le probabilità di transizione dallo stato di salute "Libero da progressione" allo stato "In progressione". Dal momento che, dopo il punto di cura (73 mesi), le curve KM TTP hanno mostrato un plateau esteso, l'extrapolazione delle curve è stata effettuata sulla base dell'ultimo valore osservato sulla curva KM (Fig. A in appendice), che si assume si applichi a tempo indeterminato. Il tempo al decesso (*Time To Death*, TTD) si basa sulle curve KM di PFS dello studio ECHELON-1 con censura degli eventi di progressione della malattia ed è stato impiegato per alimentare le probabilità di transizione dallo stato di salute "Libero da progressione" allo stato "Morte". Dopo il punto di cura (73 mesi), le curve sono state estrapolate sulla base dei dati di sopravvivenza della popolazione generale (10) aggiustati per tenere conto del rischio di mortalità in eccesso dovuto all'impatto sul lungo termine del trattamento antitumorale (Fig. B in appendice). L'aggiustamento è stato effettuato utilizzando uno standardizzato mortality ratio (SMR) pari a 2,2 (19); tale SMR è stato stimato all'interno dello studio osservazionale condotto sui dati del registro SEER in pazienti con diagnosi di cHL in stadio III/IV trattati con chemioterapia nel periodo 2000-2015 e fa riferimento a tutte le cause di morte (a esclusione del LH).

La sopravvivenza post-progressione (PPS) è stata utilizzata per implementare le probabilità di transizione dallo stato di salute "In progressione" allo stato di salute "Morte"; la PPS è stata derivata dai dati provenienti dallo studio clinico ECHELON-1 ed è stata stimata mediante l'adozione di un'unica distribuzione esponenziale per entrambi i bracci di trattamento (assenza di un effetto del trattamento applicato alla PPS) (Fig. C in appendice). La scelta di una distribuzione esponenziale è stata effettuata in quanto il modello di Markov, per sua natura, richiede l'uso di una probabilità di transizione che sia costante nel tempo.

### Valori di utilità per stato di salute

A ciascuno stato di salute è stata assegnata una stima di utilità con valori tra 0 e 1, dove 0 rappresenta il livello di utilità equivalente alla morte e 1 rappresenta uno stato di perfetta salute. I QALYs sono stati calcolati moltiplicando la stima di utilità associata a ciascuno stato di salute per la durata di permanenza nello stesso.

Nel caso base, le utilità relative al periodo che precede il punto di cura sono state stimate attraverso il modello a misure ripetute adattato ai dati EQ-5D-3L raccolti durante lo studio clinico ECHELON-1 (dati raccolti fino a 3 anni dopo la fine del trattamento) e adattato alle utilità della popolazione generale per età (scegliendo in maniera conservativa in corrispondenza di ciascuna età la più bassa tra le due) (20). Dopo il punto di cura (73 mesi), la qualità della vita correlata alla salute è stata considerata assimilabile a quella della popolazione generale, pertanto, dal punto di cura in poi, sono stati utilizzati i valori di utilità della popolazione italiana in base all'età (20).



I modelli a misure ripetute includono un effetto casuale per tenere conto dell'autocorrelazione dei punteggi di utilità dovuta a più osservazioni registrate per un dato paziente.

Infine, è stato assunto che l'utilità riferita allo stato di salute post-progressione potesse essere indipendente dal trattamento ricevuto in prima linea; tale stima è stata pertanto applicata a tutti i pazienti nello stato di progressione indipendentemente dal trattamento ricevuto. Il modello non tiene conto di stime di disutilità aggiuntive per gli eventi avversi in quanto queste dovrebbero riflettersi nelle stime di utilità raccolte all'interno dello studio clinico. Le utilità utilizzate nel modello sono riportate nella Tabella A.1 in appendice.

### Parametri di costo

In accordo con la prospettiva del modello, l'analisi ha tenuto conto dei costi di acquisizione e somministrazione delle terapie farmacologiche di prima linea, dei costi di monitoraggio associati agli stati di salute, dei costi delle terapie concomitanti, dei costi di gestione degli eventi avversi, dei costi associati alla radioterapia ricevuta in pre-progressione e dei costi dei trattamenti successivi ricevuti in post-progressione.

Il costo di acquisizione associato a ciascun trattamento di prima linea è stato stimato considerando la posologia, il numero medio di cicli di trattamento, il peso medio (73,53 kg) e la BSA media (1,86 m<sup>2</sup>) riportati nello studio clinico ECHELON-1 e facenti riferimento alla popolazione in stadio IV (21) (Tab. A.1 in appendice). Il costo di acquisizione dei trattamenti farmacologici è stato calcolato a partire dal prezzo al milligrammo di ciascun farmaco all'interno dei rispettivi regimi. Per tutti i farmaci sono stati presi in considerazione i prezzi ex-factory al netto delle riduzioni obbligatorie di legge (5%+5%). Nella Tabella A.1 in appendice sono riportati la posologia e il costo per dose di ciascun trattamento considerato nell'analisi.

Per il costo di somministrazione delle terapie di prima linea è stata utilizzata la tariffa nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale associata al codice 99.25 (Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore) e pari a € 9,71 (22).

I costi di monitoraggio della malattia sono stati stimati in modo differente per lo stato di salute *progression-free* e per lo stato di salute *post-progression*; in particolare, per lo stato di salute *progression-free*, in accordo con le Linee Guida ESMO (23), sono stati considerati 3 intervalli temporali: 0-0,5 anni, 0,5-4 anni, ≥ 4 anni dalla diagnosi. La frequenza di utilizzo di ciascuna prestazione sanitaria in relazione alla fase di malattia è stata ottenuta dalle Linee Guida ESMO (24) e dall'opinione di esperti clinici (Tab. A.2 in appendice). I costi unitari associati a ciascuna prestazione sanitaria sono stati stimati mediante l'impiego del tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (Tab. A.1 in appendice) (22).

Il costo delle terapie concomitanti è stato calcolato considerando i farmaci antiemetici e antifettivi, i fattori di crescita e i farmaci per la gestione del dolore. I regimi specifici sono stati selezionati in base a quelli maggiormente ricevuti dai pazienti all'interno dello studio clinico ECHELON-1. La quota di pazienti in trattamento con BV+AVD e ABVD che

utilizzano ciascun trattamento concomitante è stata ottenuta dallo studio clinico ECHELON-1 con riferimento alla popolazione in stadio IV, a eccezione dei trattamenti antiemesi, per i quali la quota di pazienti che utilizza ciascun trattamento antiemesi (100% dei pazienti) è stata ottenuta dalle Linee Guida NCCN per la terapia antiemetica (Berger et al. 2017 (24)). La posologia dei farmaci antiemetici è stata derivata dalle Linee Guida AIOM 2018 per la terapia antiemetica (25), la posologia dei farmaci antifettivi è stata ottenuta dal riassunto delle caratteristiche del prodotto per aciclovir (26) e da Petrosillo 2011 (27) per la levofloxacin, mentre, per i fattori di crescita e i farmaci per la gestione del dolore, la posologia è stata derivata dalle Linee Guida AIOM 2019 per la gestione della tossicità ematopoietica in oncologia (28) e dalle Linee Guida AIOM 2019 per la terapia del dolore in oncologia (29) rispettivamente (Tab. A.1 in appendice). Per ciascun farmaco, sono stati considerati i dosaggi derivanti dalle Linee Guida o dalla letteratura pubblicata (25,27,28) (Tab. A.1 in appendice).

Il costo di somministrazione per le terapie concomitanti non è stato considerato in quanto si è assunto che fosse assorbito dalle terapie di prima linea. Le terapie concomitanti rappresentano un *add-on* al costo delle terapie di prima linea; pertanto, il costo per ciclo delle terapie concomitanti è stato moltiplicato per il numero massimo di cicli associato a ciascun trattamento di prima linea e per la quota di pazienti che ne fanno uso. Il numero massimo di cicli è risultato pari a 5,7 per BV+AVD (perché 5,7 è il numero massimo di cicli che può essere raggiunto con dacarbazina e doxorubicina) e pari a 5,8 per ABVD (numero massimo di cicli che può essere raggiunto con doxorubicina).

Il costo degli eventi avversi correlati al trattamento è stato calcolato moltiplicando l'incidenza degli eventi avversi di grado ≥ 3 (con incidenza ≥ 5%) per i costi unitari degli stessi. Le stime di incidenza sono state ricavate dallo studio ECHELON-1 (21) e fanno riferimento alla popolazione ITT, mentre i costi unitari sono stati derivati dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (30) (Tab. A.1 in appendice). In particolare, il costo unitario associato agli eventi avversi anemia, neutropenia febbrile, neutropenia e riduzione della conta dei neutrofili è stato valorizzato mediante la tariffa associata al DRG 395 (Anomalie dei globuli rossi, età > 17 anni), mentre il costo associato alla gestione della neuropatia periferica è stato valorizzato mediante le tariffe associate ai DRG 18 (Malattie dei nervi cranici e periferici con CC) e 19 (Malattie dei nervi cranici e periferici senza CC) ponderate per il rispettivo numero di dimissioni riportate nel rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero per l'anno 2020 (dimissioni entro soglia e con giorni di ricovero > 1) (31) (Tab. A.1 in appendice). Il costo associato a ciascun evento avverso, ponderato per le rispettive stime di incidenza, è stato applicato come costo *one-off* in corrispondenza del primo ciclo del modello. L'impatto degli eventi avversi è stato considerato solo sui costi.

Il modello tiene conto del costo della radioterapia nella fase di pre-progressione in quanto, all'interno dello studio clinico ECHELON-1, un piccolo numero di pazienti ha ricevuto la radioterapia in assenza di un evento di progressione (quindi come terapia concomitante di prima linea). Pertanto,

all'interno del modello è stato assunto che l'1,2% e lo 0,2% dei pazienti in trattamento rispettivamente con BV+AVD e ABVD possano ricevere la radioterapia in fase di pre-progressione (stime da studio ECHELON-1 (21), Tab. A.1 in appendice). Il costo della radioterapia è stato stimato considerando il costo della preparazione e dell'esecuzione della radioterapia. Il costo della preparazione della radioterapia è stato stimato effettuando una media delle tariffe associate ai codici di specialistica ambulatoriale 92.29.1, 92.29.2, 92.29.3 e relativi all'individuazione del volume bersaglio e alla simulazione, mentre il costo relativo all'esecuzione della radioterapia è stato stimato attraverso una media delle tariffe associate ai codici di specialistica ambulatoriale 92.24.1, 92.24.2, 92.24.3 e relativi alla teleterapia con acceleratore lineare (22) (Tab. A.1 in appendice).

Il costo complessivo imputabile alla radioterapia in fase di pre-progressione è stato applicato come costo *one-off* in quanto la stima del costo tiene già conto della percentuale di pazienti che necessita di questa risorsa sanitaria. La radioterapia effettuata durante o dopo la progressione è stata inclusa all'interno del costo associato ai trattamenti successivi.

Il costo dei trattamenti successivi somministrati in fase di post-progressione è stato calcolato tenendo conto delle terapie successive impiegate all'interno dello studio clinico ECHELON-1. Con riferimento alle terapie farmacologiche sono stati impiegati il prezzo ex-factory al netto del 5%+5% e la posologia e la durata media di trattamento riportate negli studi clinici relativi a ciascun trattamento (32-38) (Tab. A.3 in appendice).

Il costo di somministrazione è stato valorizzato mediante la tariffa nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale associata al codice 99.25 (Iniezione o infusione di sostanze chemioterapiche per tumore) e pari a € 9,71 (22) per BV, mentre, per tutti gli altri regimi, sulla base del parere di esperti, è stato assunto il costo di un ricovero (DRG 404, € 1.823 (30)).

Il trapianto di cellule staminali è stato valorizzato mediante la tariffa associata al DRG 481 (TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO) e pari a € 59.806 (30), mentre la radioterapia è stata valorizzata mediante la tariffa associata al DRG 409 (RADIOTERAPIA) e pari a € 1.471 (30) (Tab. A.2 in appendice).

Il costo complessivo di ciascun trattamento successivo, ponderato per ciascuna rispettiva quota di utilizzo (Tab. A.1 in appendice), è stato poi applicato, in corrispondenza di ciascun ciclo, alla percentuale di pazienti in progressione stimata attraverso l'impiego delle curve di TTP.

### Analisi di sensibilità

Al fine di valutare l'incertezza degli input utilizzati all'interno del modello economico, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica (DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (PSA). I parametri inclusi all'interno dell'analisi di sensibilità probabilistica sono riportati nella Tabella A.1 in appendice. Per tutte le stime provenienti dallo studio clinico ECHELON-1 è stata presa in considerazione la variabilità riscontrata all'interno dello stesso, mentre, per le utilità e i costi, è stata assunta una variabilità rispettivamente pari al 10% e al 20%. Inoltre, dal momento che la profilassi primaria con fattori di crescita è raccomandata per i pazienti con LH avanzato in trattamento con BV+AVD, nell'ambito della DSA è stata testata anche l'ipotesi per cui il 100% dei pazienti trattati con BV+AVD sia trattato con fattori di crescita (il 77% con filgrastim e il 23% con pegfilgrastim).

Inoltre, dal momento che, per l'analisi del caso-base, sono stati utilizzati i prezzi ex-factory, al fine di valutare l'impatto degli accordi di non divulgazione sui risultati dell'analisi, sono state condotte delle analisi di scenario considerando la variabilità dei prezzi per brentuximab vedotin e dei farmaci ad alto costo inclusi come terapie successive (36 scenari di sconti potenziali che vanno dallo 0% al 60%).

### Risultati

Come riportato nella Tabella 1, il modello ha stimato, per un paziente rappresentativo affetto da LH CD30+ in stadio IV non precedentemente trattato in un orizzonte temporale *lifetime*, un incremento dei costi totali associati al trattamento con BV+AVD rispetto ad ABVD pari a € 44.551; tale incremento dei costi risulta principalmente attribuibile al costo di acquisizione più elevato, mentre si osservano riduzioni di costo in termini di terapie successive (–€ 14.762) e di

**TABELLA 1** - Risultati dell'analisi di costo-efficacia (Caso base)

Valori attesi scontati caso base (prospettiva SSN)	ABVD [A]	BV+AVD [B]	Differenza [ $\Delta = B-A$ ]	ICER
<b>Costi totali (€)</b>	€ 41.020	€ 85.571	€ 44.551	
Costi di acquisizione	€ 1.525	€ 59.359	€ 57.834	
Costi di somministrazione	€ 112	€ 110	–€ 2	
Costi dei trattamenti concomitanti	€ 5.764	€ 7.672	€ 1.908	
Costi degli eventi avversi	€ 1.588	€ 2.014	€ 426	
Costi della radioterapia in pre-progressione	€ 4	€ 18	€ 15	
Costi di monitoraggio	€ 7.840	€ 6.973	–€ 867	
Costi dei trattamenti successivi	€ 24.186	€ 9.424	–€ 14.762	
<b>Anni di vita</b>	18,8	19,9	1,0	€ 43.179
<b>QALY</b>	16,5	17,3	0,9	€ 52.257

monitoraggio (−€ 867) (Tab. 1). In termini efficacia, il modello ha stimato un aumento pari a 1,0 LYs e un aumento pari a 0,9 QALYs per BV+AVD rispetto ad ABVD. Pertanto, l'ICER per LY e l'ICER per QALY sono risultati rispettivamente pari a € 43.179/LY e pari a € 52.257/QALY.

Mediante l'osservazione del grafico tornado è possibile notare come i parametri a cui è risultato associato il maggior impatto sui risultati dell'analisi facciano riferimento al tasso di sconto riferito agli outcome, al peso medio del paziente e alla durata del trattamento con brentuximab vedotin (Fig. D in appendice).

Il piano di costo-efficacia (Fig. 2) e la curva di accettabilità di costo-efficacia (Fig. E in appendice) mostrano come BV+AVD rappresenti l'opzione di trattamento con maggiore probabilità di essere costo-efficace rispetto ad ABVD in corrispondenza di qualsiasi soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato sopra € 50.000/QALY.

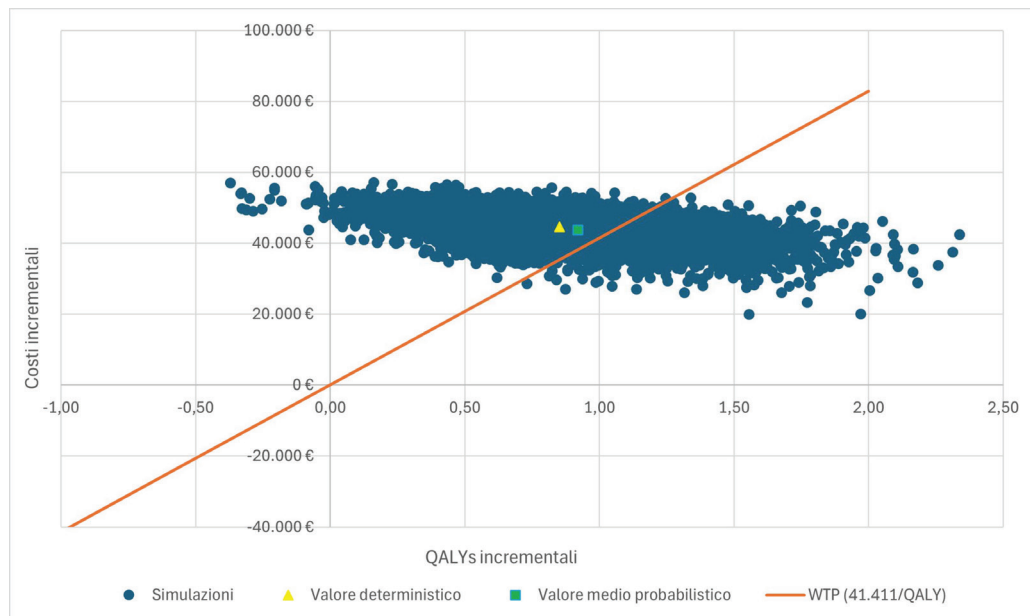
## Discussione

Questa analisi è stata condotta al fine di valutare i costi diretti sanitari e l'efficacia di BV+AVD rispetto ad ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) per il trattamento dei pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato in stadio IV non precedentemente trattati, utilizzando i dati di follow-up a 6 anni provenienti dallo studio ECHELON-1.

I valori di ICER per LY e per QALY stimati secondo un orizzonte temporale *lifetime* sono risultati rispettivamente pari a € 43.179/LY e a € 52.257/QALY. L'ICER per QALY stimato risulta superiore al valore medio di ICER per QALY osservato a livello nazionale per patologie severe pari a € 41.411/QALY (39). Tuttavia, questa soglia potrebbe non essere rappresentativa per la limitata numerosità del campione; specialmente in oncologia, i valori di ICER per QALY risultano spesso superiori a questo valore soglia (40,41). Inoltre, l'ICER per QALY stimato si è basato sui prezzi ex-factory dei trattamenti

farmacologici considerati nell'analisi, ma, come riportato nello studio condotto da Russo et al. nel 2022 (42), i prezzi confidenziali possono influenzare il valore stimato dell'ICER per QALY di un nuovo farmaco e, di conseguenza, la sua interpretazione. I fattori che maggiormente hanno influenzato i risultati sono l'incremento dei costi di acquisizione dei farmaci e la riduzione dei costi associati ai trattamenti successivi, dunque entrambi i fattori potrebbero potenzialmente essere influenzati dai prezzi confidenziali. Al fine di valutare l'impatto degli sconti confidenziali dei farmaci sui risultati dell'analisi, sono state condotte delle analisi di scenario considerando la possibile variabilità dei prezzi per brentuximab vedotin e per i farmaci ad alto costo utilizzati nell'analisi come linee di trattamento successive; considerando queste simulazioni sul prezzo, brentuximab vedotin risulterebbe un'opzione costo-efficace per il trattamento di prima linea del linfoma di Hodgkin in stadio IV in Italia nella maggior parte degli scenari di sconto considerati (Tab. 2).

Le analisi di costo-efficacia condotte per i trattamenti di prima linea in pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato identificate dalla letteratura mostrano come la struttura di Markov rappresenti l'approccio più utilizzato fino a oggi. Tuttavia, a causa delle diverse prospettive di analisi e dei diversi regimi di trattamento valutati, i risultati delle valutazioni economiche precedentemente condotte per gli Stati Uniti e il Canada risultano incoerenti e difficili da confrontare con i risultati di questa analisi. Gli studi di Huntington et al. del 2018 (USA) e di Raymakers et al. del 2020 (Canada) hanno dimostrato come BV+AVD non risulti un'opzione di trattamento costo-efficace rispetto ad ABVD tenendo conto dei costi dei farmaci utilizzati all'interno delle analisi (43,44), mentre lo studio di Delea et al. del 2018 ha mostrato come BV+AVD possa rappresentare un'opzione di trattamento costo-efficace utilizzando una soglia di disponibilità a pagare per gli Stati Uniti  $\geq$  \$ 100.000 (45). Tali differenze potrebbero essere attribuibili all'utilizzo della PFS modificata (mPFS), all'impiego della prospettiva



**FIGURA 2** - Piano di costo-efficacia. WTP: Willingness To Pay Threshold. QALYs: Quality Adjusted Life-Years.

TABELLA 2 - Risultati dell'analisi di scenario

BV	Farmaci ad alto costo nelle terapie successive (nivolumab, pembrolizumab)					
	[-0/-10%]	[-10/-20%]	[-20/-30%]	[-30/-40%]	[-40/-50%]	[-50/-60%]
[-0/-10%]	€ 49.876	€ 50.011	€ 50.146	€ 50.280	€ 50.415	€ 50.556
[-10/-20%]	€ 44.452	€ 44.587	€ 44.721	€ 44.856	€ 44.991	€ 45.132
[-20/-30%]	€ 39.028	€ 39.163	€ 39.297	€ 39.432	€ 39.566	€ 39.708
[-30/-40%]	€ 33.604	€ 33.739	€ 33.873	€ 34.008	€ 34.142	€ 34.284
[-40/-50%]	€ 28.180	€ 28.314	€ 28.449	€ 28.584	€ 28.718	€ 28.860
[-50/-60%]	€ 22.485	€ 22.619	€ 22.754	€ 22.888	€ 23.023	€ 23.164

Ogni classe include i punti percentuali che sono stati simulati come sconti ipotetici sia per BV (come trattamento iniziale e successivo) sia per nivolumab e pembrolizumab (come trattamento successivo).

Esempio: ogni fascia di sconto (p. es., [-0/-10%]) esprime la gamma di sconti applicati sia a BV sia ai trattamenti successivi. Così € 49.876 esprime l'ICER per QALY medio dopo aver applicato sconti tra l'1% e il 10%.

dell'investigatore rispetto alla prospettiva dell'IRF (*independent review facility*), a differenze nelle assunzioni circa l'utilizzo dei fattori di crescita, all'utilizzo dei prezzi dell'assistenza sanitaria commerciale rispetto alla spesa Medicare (per gli studi condotti negli Stati Uniti) e alle assunzioni circa l'impatto a lungo termine della tossicità polmonare sulla mortalità. Le analisi di Huntington et al. del 2018 e di Delea et al. del 2019 sono state condotte secondo un orizzonte temporale *lifetime*, mentre lo studio di Raymakers et al. del 2020 è stato condotto considerando un orizzonte temporale pari a 15 anni.

Un ulteriore studio condotto nella prospettiva canadese da Vijenthira et al. nel 2020 ha valutato una gamma più ampia di regimi terapeutici, inclusi BV+AVD e ABVD e ha mostrato come la de-escalation del trattamento PET-guidata (come specificato nello studio AHL2011) rappresenti l'opzione di trattamento dominante (Vijenthira et al. 2020 (46)); tuttavia, per valutare questi regimi terapeutici, sono stati necessari dati provenienti da cinque diversi studi clinici e, in tre di questi, come evidenziato anche dagli autori, i pazienti in stadio III-IV risultavano sotto-rappresentati.

Nel confronto dei risultati di questa analisi di costo-efficacia con quelli precedentemente pubblicati è importante evidenziare che questo studio ha utilizzato i dati di follow-up a 6 anni dello studio ECHELON-1, mentre le analisi precedenti sono state basate su dati provenienti dal medesimo studio clinico ma con follow-up più breve; tale aspetto risulta importante poiché BV+AVD non ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di OS rispetto ad ABVD fino ai 6 anni di follow-up.

Alcune analisi di costo-efficacia condotte per la valutazione dei trattamenti di prima linea in pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato presenti in letteratura hanno considerato un orizzonte temporale più breve (per esempio, Raymakers 2020 (44)) rispetto a quello considerato in questa analisi; considerando la risposta duratura e i tassi di cura osservati per questa malattia, al fine di catturare tutte le differenze in termini di outcome e di costi tra le terapie poste a confronto, per questa analisi è risultato appropriato considerare un orizzonte temporale *lifetime*.

Inoltre, nonostante nel modello non sia stato possibile per costruzione incorporare i costi associati alla perdita di produttività dovuta alla malattia, dalla letteratura risultano presenti studi che hanno valutato il beneficio di BV in termini di produttività utilizzando i dati provenienti dallo studio clinico ECHELON-1. Uno studio condotto negli Stati Uniti ha stimato come a una quota di pazienti trattata con BV+AVD pari al 27% rispetto al non utilizzo di BV+AVD possa corrispondere una riduzione del numero di morti pari al 14% e una riduzione della perdita di produttività pari al 14% in un orizzonte temporale pari a 10 anni. Le analisi di scenario condotte sempre nell'ambito dello stesso studio hanno mostrato come al 40-80% di pazienti trattati con BV+AVD rispetto al non utilizzo dello stesso possa corrispondere una riduzione del 20-32% della perdita di produttività in 10 anni (47). La perdita di produttività è stata stimata mediante l'approccio del capitale umano mentre i decessi evitati e gli anni di vita risparmiati sono stati calcolati attraverso l'impiego di un modello basato su dati real-world di utilizzo dei trattamenti, dati di OS specifici per ciascun trattamento e l'opinione di esperti clinici.

Come tutti i modelli decisionali pubblicati in letteratura che tentano di fornire una rappresentazione sintetica della realtà, anche l'approccio modellistico impiegato in questa analisi ha delle limitazioni. In particolare, l'efficacia dei trattamenti successivi riflette solo quanto osservato nello studio clinico ECHELON-1. Le valutazioni economiche precedentemente pubblicate hanno cercato di catturare l'efficacia dei trattamenti successivi utilizzando modelli di transizione più complessi con un maggior numero di stati di salute, sfruttando i dati provenienti da altri studi clinici condotti sul linfoma di Hodgkin refrattario. Considerato il numero limitato di pazienti che nello studio ECHELON-1 hanno sperimentato una progressione della malattia è risultato complicato stimare in modo robusto la PPS stratificata per i singoli trattamenti successivi. Inoltre, dal momento che lo studio clinico ECHELON-1 è il primo studio clinico degli ultimi 20 anni ad aver dimostrato un beneficio significativo in termini di OS nel linfoma di Hodgkin rispetto ad ABVD, è risultato fondamentale utilizzare direttamente i dati di PPS/OS provenienti da

tale studio piuttosto che cercare di modellare gli esiti post-progressione in modo indipendente utilizzando fonti di dati esterne.

Inoltre, risultano presenti delle limitazioni circa i dati che sono stati impiegati. Ai fini dell'analisi è stata utilizzata la PFS basata sulla valutazione dell'investigatore (INV) poiché le valutazioni basate sulla revisione indipendente (IRF) non sono state raccolte oltre il periodo di trattamento dello studio. Inoltre, i risultati della PFS devono essere interpretati con cautela poiché lo studio non è stato progettato specificamente per misurare la PFS (la mPFS era l'endpoint primario, ma la PFS è stata utilizzata per il follow-up a lungo termine) (48).

Ancora, il modello assume che, dopo 73 mesi trascorsi nello stato di salute "Libero da progressione", i pazienti possono considerarsi curati. L'assunzione che i pazienti con LH possano essere curati con la terapia di prima linea è supportata sia dai dati di letteratura (23-25), sia dalle curve KM dello studio clinico ECHELON-1 con dati aggiornati a 6 anni.

La mortalità dei pazienti curati è stata valutata pari a circa il doppio di quella della popolazione generale; tale assunzione proviene da uno studio osservazionale condotto sui dati del registro SEER in pazienti con diagnosi di cHL in stadio III/IV trattati con chemioterapia nel periodo 2000-2015 e fa riferimento a tutte le cause di morte (a esclusione del LH) (19).

Inoltre, i valori di qualità della vita dei pazienti curati, in assenza di dati in letteratura, secondo l'opinione di clinici esperti sono stati considerati pari a quelli della popolazione generale. L'impatto delle terapie successive è stato considerato solamente a livello di costi; per le linee successive di trattamento è stata assunta la medesima efficacia indipendentemente dalla terapia di prima linea ricevuta. Tale scelta è stata effettuata al fine di assicurare che i guadagni in termini di sopravvivenza complessiva potessero essere attribuibili alle sole terapie di prima linea.

Ulteriori limiti riguardano la modellizzazione delle curve di KM. In particolare, le probabilità di transizione dallo stato di salute "In progressione" allo stato "Morte" (*Post-Progression Survival*, PPS) sono state stimate assumendo una distribuzione esponenziale; la scelta della distribuzione esponenziale è stata effettuata al fine di riflettere l'assenza di memoria alla base del modello di Markov, la quale richiede l'impiego di probabilità di transizione costanti nel tempo. La modellizzazione *lifetime* delle curve di KM di *Time To Progression* (TTP) (*PFS with pre-progression deaths censored*) provenienti dallo studio clinico ECHELON-1 è stata effettuata sulla base dell'ultimo valore osservato sulla curva KM, che si assume si applichi a tempo indeterminato; tale scelta è stata effettuata in quanto le curve di KM TTP hanno mostrato un plateau esteso (che, come discusso, è indicativo di guarigione).

La modellizzazione *lifetime* delle curve di KM di *Time To Death* (TTD) (*PFS with disease progressions censored*) provenienti dallo studio clinico ECHELON-1 oltre che dagli ultimi dati osservati è stata effettuata utilizzando i dati di sopravvivenza della popolazione generale aggiustati per tenere conto del rischio di mortalità in eccesso per i pazienti trattati per tumore; tale scelta è stata effettuata a causa del numero limitato di eventi di morte osservati senza progressione, che rendeva difficile effettuare adattamenti mediante modelli parametrici.

Infine, le stime di incidenza degli eventi avversi associati ai trattamenti, per i pazienti in stadio IV, sono state assunte pari a quelle osservate per la popolazione ITT all'interno dello studio clinico a causa della mancanza di dati pubblicati per la popolazione in stadio IV.

Il modello fornisce delle stime ragionevoli di OS tra i vari scenari; la sopravvivenza a 10 anni generata per il braccio ABVD nel caso base è dell'85,4%; tale stima rientra tra le stime di sopravvivenza a 10 anni osservate per i pazienti nel registro SEER con malattia regionale e distante alla diagnosi rispettivamente pari al 90,3% e al 74,7% (47).

## Conclusioni

Questo studio ha utilizzato quanto dimostrato nello studio ECHELON-1 circa il miglioramento dell'OS e della PFS per BV+AVD rispetto ad ABVD per il trattamento di prima linea del linfoma di Hodgkin in stadio IV al fine di estrapolare LYs, QALYs e costi secondo un orizzonte temporale *lifetime* considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano. Sulla base di questa valutazione economica, BV+AVD si stima sia un'opzione costo-efficace rispetto ad ABVD in Italia, specialmente considerando la potenziale variabilità dei prezzi delle terapie ad alto costo.

## Disclosures

**Conflict of interest:** AM, CB and FSM, declare that they have no conflicts of interest. VFP and ALM employment and stock ownership (Takeda). SK and SL are employees of Evidera. SR, LF and PM are employees of Takeda Italia S.p.A.

**Financial support:** This study was initiated and funded by Takeda Italia S.p.A.

**Authors/Contributors role:** AM, CB and FSM: Conceptualization, Data curation, Investigation, Writing – Original Draft. SR and LF: Conceptualization, Funding acquisition, Writing – Review & Editing. VFP, ALM and PM: Methodology, Resources, Validation, Writing – Review & Editing. SK and SL: Methodology, Formal analysis, Validation, Writing – Review & Editing.

**Data availability statement:** Not applicable.

## Bibliografia

1. Smith A, Crouch S, Lax S, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575-1584. [CrossRef PubMed](#)
2. Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2015; 136(4):E136-E145. [CrossRef PubMed](#)
3. HMRN. R. HMRN incidence – Classical Hodgkin lymphoma. 2022; [Online](#). (Accessed June 2024)
4. AIOM. I numeri del cancro in Italia 2023. [Online](#). (Accessed June 2024)
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-994. [CrossRef PubMed](#)
6. Koshy M, Fairchild A, Son CH, Mahmood U. Improved survival time trends in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Med*. 2016; 5(6):997-1003. [CrossRef PubMed](#)



7. Behringer K, Mueller H, Goergen H, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231-239. [CrossRef PubMed](#)
8. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al; ECHOLON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(4):310-320. [CrossRef PubMed](#)
9. European Medicines Agency. EPAR, ADCETRIS. [Online.](#) (Accessed June 2024)
10. ISTAT. Tavola di mortalità. Anno 2022. [Online.](#) (Accessed June 2024)
11. Latimer NR. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials--extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med Decis Making.* 2013;33(6):743-754. [CrossRef PubMed](#)
12. Capri S, Ceci A, Terranova L, Merlo F, Mantovani L. Guidelines for economic evaluations in Italy: recommendations from the Italian Group of pharmacoeconomic studies. *Drug Inf J.* 2001;35(1):189-201. [CrossRef](#)
13. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie.* 2009;10:91-99.
14. 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 June 2024)
15. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD007110. [CrossRef PubMed](#)
16. Allen PB, Gordon LI. Frontline Therapy for Classical Hodgkin Lymphoma by Stage and Prognostic Factors. *Clin Med Insights Oncol.* 2017;11:1179554917731072. [CrossRef PubMed](#)
17. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016;128(12):1562-1566. [CrossRef PubMed](#)
18. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHOLON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e410-e421. [CrossRef PubMed](#)
19. Dores GM, Curtis RE, Dalal NH, Linet MS, Morton LM. Cause-Specific Mortality Following Initial Chemotherapy in a Population-Based Cohort of Patients With Classical Hodgkin Lymphoma, 2000-2016. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4149-4162. [CrossRef PubMed](#)
20. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health Related Quality of Life norm data of the Italian general population: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostat Public Health.* 2022;12(3). [CrossRef](#)
21. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al; ECHOLON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-344. [CrossRef PubMed](#)
22. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#) (Accessed June 2024)
23. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 4):iv19-iv29. [CrossRef PubMed](#)
24. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, et al. NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(7):883-893. [CrossRef PubMed](#)
25. AIOM. Linee guida terapia antiemetica. Edizione; 2018. [Online.](#) (Accessed June 2024)
26. AIFA. RCP ACICLOVIR. [Online.](#) (Accessed June 2024)
27. Petrosillo N. Therapy and prophylaxis of bacterial infections of the onco-haematological patient. *Trends Med.* 2011;11(4):179-184. [Online.](#) (Accessed June 2024)
28. AIOM. Linee guida gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Edizione 2018. [Online.](#) (Accessed June 2024)
29. AIOM. Terapia del dolore in oncologia. Edizione 2019. [Online.](#) (Accessed June 2024)
30. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. [Online.](#) (Accessed June 2024)
31. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. DATI SDO 2020. [Online.](#) (Accessed June 2024)
32. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-4190. [CrossRef PubMed](#)
33. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1428-1439. [CrossRef PubMed](#)
34. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al; KEYNOTE-204 investigators. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512-524. [CrossRef PubMed](#)
35. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183-2189. [CrossRef PubMed](#)
36. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(4):456-460. [CrossRef PubMed](#)
37. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(1):35-41. [CrossRef PubMed](#)
38. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-3496. [CrossRef PubMed](#)
39. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *PharmacoEconomics.* 2023;41(1):107-117. [CrossRef PubMed](#)
40. Lazzaro C, Barone C, Caprioni F, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) + gemcitabine vs gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer patients: the APICE study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(4):435-446. [CrossRef PubMed](#)
41. Pradelli L, Bellone M, Sanchez Alvarez J, Leibfried M, Caputo A. POSB108 Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analyses of Atezolizumab-Based Therapy in Patients with Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Italy. *Value Health.* 2022;25(1):S82. [CrossRef](#)
42. Russo P. How reliable are ICER's results published in current pharmacoeconomic literature? The controversial issue of price confidentiality. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2022;9:31-35. [CrossRef PubMed](#)



43. Huntington SF, von Keudell G, Davidoff AJ, Gross CP, Prasad SA. Cost-Effectiveness Analysis of Brentuximab Vedotin With Chemotherapy in Newly Diagnosed Stage III and IV Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(33):JCO1800122. [CrossRef PubMed](#)
44. Raymakers AJN, Costa S, Cameron D, Regier DA. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a probabilistic analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):992. [CrossRef PubMed](#)
45. Delea TE, Sharma A, Grossman A, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of stage III or IV classical Hodgkin lymphoma. *J Med Econ*. 2019;22(2):117-130. [CrossRef PubMed](#)
46. Vijenthira A, Chan K, Cheung MC, Prica A. Cost-effectiveness of first-line treatment options for patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a modelling study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e146-e156. [CrossRef PubMed](#)
47. National Cancer Institute. Hodgkin Lymphoma, SEER Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2000-2018, By Stage at Diagnosis. 2018; [Online](#). (Accessed June 2024)
48. Pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC). Brentuximab vedotin (BV) in combination with doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD) for the treatment of previously untreated patients with stage IV Hodgkin lymphoma (HL). Final Recommendation. [Online](#). (Accessed June 2024)



# The economic burden of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedure infections in Italy

Paolo Sciattella<sup>1</sup>, Annarosa Fornero<sup>2</sup>, Susanna M. A. Giordano<sup>2</sup>, Claudio G. De Angelis<sup>3</sup>, Francesco Cattel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centre for Economics and International Studies – Economic Evaluation and Health Technology Assessment (EEHTA-CEIS), University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

<sup>2</sup>Department of Hospital Pharmacy, Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin - Italy

<sup>3</sup>Department of General and Specialist Medicine, Gastroenterologia-U, Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** The infections of multidrug-resistant organisms (MDROs) associated with duodenoscopes during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) procedure have become a significant cause for concern, especially in fragile patients. While the clinical impacts of these infections are well-documented, their economic implications remain underexplored. This study assesses the incidence and economic burden of post-ERCP infections in Italy using an administrative database.

**Methods:** We conducted a retrospective observational study using administrative databases from A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino. The study included all patients who underwent their first inpatient ERCP between 2018 and 2021. Infections were identified using ICD-9-CM codes for *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Staphylococcus aureus*. A 1-year follow-up was defined in order to estimate healthcare resource utilization and related costs, including readmissions, drug prescriptions, and outpatient specialist and laboratory services.

**Results:** The study included 686 inpatient ERCP cases, an overall infection rate of 4.2% was observed. Higher infection rates were observed in women (4.6%), patients over 70 years old (4.6%), emergency admissions (5.1%), and transplant patients (19.1%). The average hospital stay doubled for infected patients (24.3 vs. 11.3 days;  $p=0.001$ ). Post-ERCP infections led to a 28% increase in average costs (€12,256 vs. €9,561;  $p=0.048$ ). With an annual volume of 25,000 ERCP procedures, post-ERCP infections in Italy contribute approximately €2.9 million in additional direct costs per year.

**Conclusion:** Post-ERCP infections impose substantial financial burdens on the healthcare system, underscoring the critical importance of implementing cost-effective prevention strategies to mitigate this public health threat in Italy.

**Keywords:** Economic burden, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Healthcare resource utilization, Multidrug resistant, Post-ERCP infections, Real-world data

## Introduction

The endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is a sophisticated endoscopic procedure and, as such, is burdened by potential complications. These complications are related to risk factors associated with the type of procedure or patient characteristics (age, gender, history of

previous pancreatitis, coagulation abnormalities, concurrent illnesses, etc.). Major adverse events reported in the literature include acute pancreatitis (3.5%, ranging from 1.6% to 15.7%), bleeding (1.3%, ranging from 1.2% to 1.5%), perforation (0.1% to 0.6%), and infections such as cholangitis (1%-2%) and cholecystitis (0.2%-0.5%) (1,2).

Endogenously transmitted infections related to endoscopic procedures are the most common infections involving the patient's intestinal flora. Simultaneously, exogenous transmission of microorganisms to patients undergoing ERCP is correlated with the prevalence of duodenoscope contamination (3). While exogenous infections can theoretically be prevented through effective reprocessing (4,5), a growing number of infection outbreaks associated with

**Received:** June 29, 2024

**Accepted:** November 12, 2024

**Published online:** December 31, 2024

### Corresponding author:

Paolo Sciattella

email: [paolo.sciattella@uniroma2.it](mailto:paolo.sciattella@uniroma2.it)





duodenoscopes have been reported in various healthcare systems (6-10).

Several studies have investigated the risk factors for the occurrence of infections following ERCP and the associated outcomes (11-15). Significant risk factors for the transmission of pathogens include non-compliance with disinfection guidelines, the promotion of biofilm deposition due to complex design and surface defects, and automated endoscope reprocessing. Indeed, a recent meta-analysis highlights that contaminations of reprocessed patient-ready duodenoscopes account for 15.25% (16). The precise risk of a patient contracting an infection from a contaminated endoscope remains uncertain; however, previous duodenoscope-associated outbreaks have shown attack rates ranging from 12% to 41% (17).

In the literature, *Pseudomonas aeruginosa*, along with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), has been increasingly recognized as the leading cause of infections associated with contaminated duodenoscopes (18-21).

Contaminated duodenoscopes have been reported also in Italy (22). In a recent Italian survey, 36 (69.2%) centers reported at least one episode of duodenoscope-related infection experienced with a variable number of patients per center contaminated during ERCP (23). However, to our knowledge, there are no studies aimed at estimating the economic burden of ERCP and the associated infections in Italy. Thus, this study aimed to fill the gap by assessing the incidence of post-ERCP infections and evaluating their economic burden.

## Methods

### Data sources

The study was based on data obtained from the administrative databases of the A.O.U. Città della Salute e della Scienza Di Torino. Specifically, the following datasets were made available for the period from January 1, 2018, to June 30, 2022:

1. Hospital Discharge Record (HDR), which records all hospitalizations and includes patient demographic and clinical information. Diagnoses and procedures performed during the hospital stay are classified using the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) system. HDR also includes Diagnosis-Related Group (DRG) information and related charges provided by the Italian National Health System (INHS).
2. Outpatient Specialist Services, which records all outpatient specialist healthcare services, including specialist visits and procedures performed on an outpatient setting, maternal and child health clinic activities, instrumental, diagnostic, and laboratory diagnostic services.
3. Pharmaceutical database, which records pharmaceutical services dispensed directly by the Institution's hospital pharmacy. It collects Anatomical-Therapeutic Chemical (ATC) code, marketing authorization code, number of packages, number of units per package, unit cost per package, and prescription date.

The use of a unique patient identifier code across all databases facilitated electronic linkage between these diverse datasets. To ensure patient privacy and comply with the European General Data Protection Regulation (GDPR) (2016/679), each subject included in the study was assigned an anonymous and unique numeric code. No personally identifiable information related to patients was accessible to the authors.

The study has been notified to and approved by Comitato Etico interaziendale, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino – A.O. Ordine Mauriziano di Torino – A.S.L. Città di Torino.

### Study design and cohort

This retrospective observational study examines the healthcare costs of patients undergoing ERCP from the perspective of the healthcare system. The eligible population consisted of adult patients who underwent inpatient ERCP procedures with non-disposable duodenoscope. To identify the study population, all acute admissions in ordinary regimen with a discharge date between January 1, 2018, and June 30, 2021, and a primary or secondary procedure of ERCP (ICD-9-CM 51.10) were selected. In cases where a patient had multiple admissions with ERCP procedures during the enrolment period, the first admission in chronological order was selected as the index event.

The selected hospitalizations were stratified based on the presence of infections related to the ERCP procedure. Specifically, the presence of ICD-9-CM codes, listed in the appendix, related to infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Staphylococcus aureus* was evaluated in either the primary or secondary diagnosis.

The enrolled patients were followed for a period of 1 year, with the end of the follow-up period set at June 30, 2022. During this time, healthcare resource utilization (HCRU) including readmissions, medication use, and outpatient specialist and laboratory services was estimated.

Specifically, during the follow-up period, all readmissions for reintervention and/or conditions related to the study pathology (see appendix), dispensation of antibiotic and/or anticoagulant medications, and all specialist services related to clinical chemistry laboratory, microbiology and virology, general surgery, gastroenterology, general medicine, and day hospital/day service were selected.

Hospitalizations were valued based on the regional tariffs for hospital services in the Piedmont region, the cost of medications was determined using the regional reimbursement price, and the value of outpatient specialist and laboratory services was calculated using the regional tariffs in effect in the year of service provision.

For each patient, the annual expenditure, including the index hospitalization, readmissions, medication use, and outpatient specialist and laboratory services, was calculated.

The proportions of post-ERCP infections and per-patient expenditure observed in the study population were used to estimate the economic burden of infections and the corresponding 95% confidence interval at the national level. National ERCP procedure volumes were derived from the

“Annual Report on Hospital Activity – year 2019” published by the Ministry of Health (24).

To account for the uncertainty in assuming that the proportion of post-ERCP infections observed in the study sample was representative at the national level, the random error of this proportion was estimated. Subsequently, a bootstrap procedure with 1,000 simulations was applied to calculate the 95% confidence interval for the number of post-ERCP infections at the national level. Additionally, to make the economic estimates more generalizable, the economic burden of post-ERCP infections was estimated using national reimbursement tariffs for hospital and outpatient specialist services, and ex-factory prices net of mandatory discounts for medications.

**Statistical analysis**

Descriptive analyses were undertaken, summarizing categorical data using numbers and percentages, and continuous data as mean and standard deviation (SD). The crude association between outcomes and study groups was assessed using  $\chi^2$  tests for categorical variables, Student’s t-tests for normally distributed data, and Mann-Whitney tests for non-normally distributed data.

All analyses were performed using SAS statistical package, version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

**Results**

A total of 853 patients who underwent an ERCP procedure between January 1, 2018, and June 30, 2021, were selected for the study. Among these, 686 (80.4%) were on an inpatient ordinary regimen (66.3% emergency and 33.7%

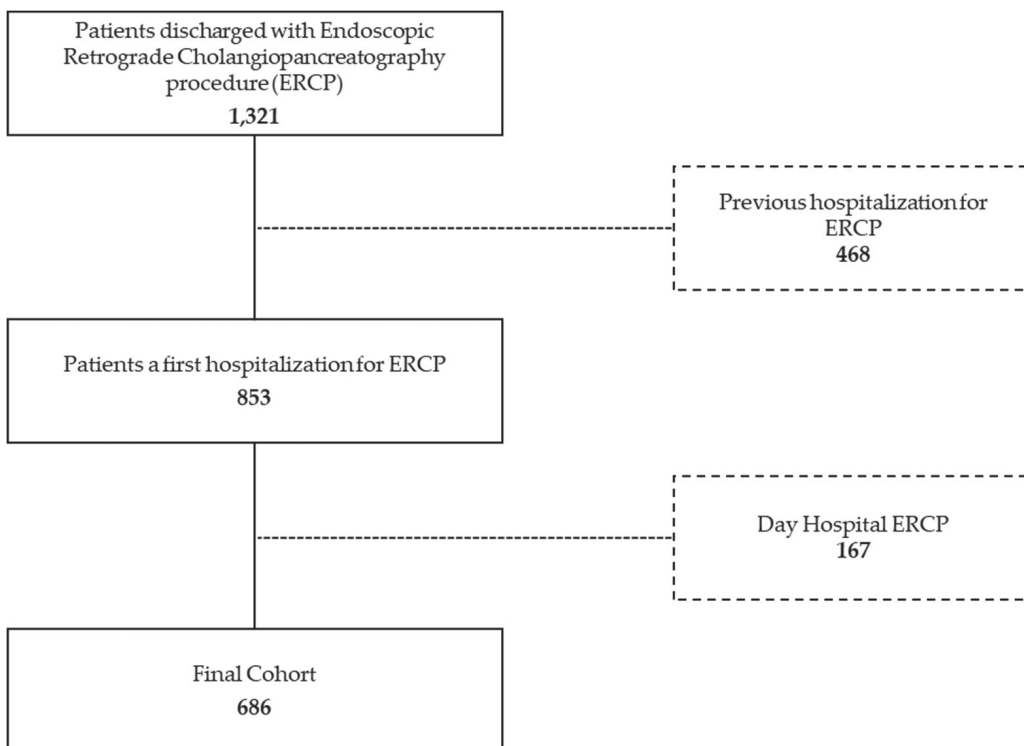
elective admissions), while 167 (19.6%) were treated in day hospital and, as per the protocol, were excluded from the analysis (Fig. 1).

Of the 686 patients included in the study, 55.4% were male, and the average age was 68.8 years, with a range from 20 to 98 years. Additionally, 9.5% of the patients had acute pancreatitis, 22.0% had or had previously been diagnosed with malignant tumors, 5.7% were undergoing chemotherapy or radiotherapy treatment, and 3.8% consisted of transplant patients (Tab. 1).

Infections related to the ERCP were reported in 4.2% of procedures. A higher proportion was reported for women (4.6% vs. 3.9%), for older patients, although a linear trend was not observed (4.6% for those over 70 years old and 3.6% for under 70), for emergency admissions (5.1% vs. 2.6%), for admissions where there was no diagnosis of acute pancreatitis (4.5% vs. 1.5%), and for transplant patients (19.1%) (Tab. 2).

The average length of hospital stay (LoS) for patients undergoing ERCP procedures was 11.9 days and doubles in the presence of infection (24.3 vs. 11.3; Mann-Whitney test p-value 0.001). Moreover, for patients with post-ERCP infection, there was a higher proportion of readmissions within one year (63.0% vs. 59.1%, chi-square test p-value 0.693) and a greater prescription of antibiotics and/or anticoagulants (44.4% vs. 29.8%, chi-square test p-value 0.106), although not statistically significant. The proportions of patients receiving at least one outpatient specialist service were similar (51.9% vs. 53.8%, chi-square test p-value 0.844) (Tab. 3).

The average expenditure per patient, including the index hospitalization and the HCRU during the follow-up year, was significantly higher for patients with post-ERCP



**FIGURE 1** - Flowchart of study cohort selection. ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography.



**TABLE 1 - Demographics and clinical characteristics of study population**

Characteristics	N	%
<b>Sex</b>		
Male	380	55.4
Female	306	44.6
<b>Age group</b>		
18-59	165	24.1
60-69	133	19.4
70-79	217	31.6
80+	171	24.9
<b>Type of admission</b>		
Elective	231	33.7
Emergency	455	66.3
<b>Acute pancreatitis</b>		
No	621	90.5
Yes	65	9.5
<b>Frailty</b>		
None	470	68.5
Solid organ transplant	26	3.8
Chemo/radiotherapy	39	5.7
Cancer	151	22.0
<b>TOTAL</b>	<b>686</b>	<b>100.0</b>

**TABLE 3 - Healthcare resource utilization by post-ERCP infection**

HCRU	Post-ERCP infection		p Value
	No	Yes	
N	657	29	–
LoS index event	11.3	24.3	<0.0001
Discharged alive (N)	634	27	0.286
Readmitted within 1 year (%)	59.1	63.0	0.693
Patients with at least one antibiotics a/o anticoagulant dispensation (%)	29.8	44.4	0.106
Patients with at least one specialistic service (%)	53.8	51.9	0.844

ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography; HCRU = healthcare resource utilization; LoS = length of hospital stay.

infection: €12,256 compared to €9,561 (Mann-Whitney test p-value 0.048). In detail, the most significant difference was related to the index hospitalization costs (€8,546 vs. €5,487; Mann-Whitney test p-value 0.000). Even the expenditure for specialized services during the follow-up, which primarily included blood chemistry and microbiological tests, liver and kidney function tests, specialized outpatient visits, and imaging services, was higher in the case of infection

**TABLE 2 - Proportion of infection after ERCP by demographics and clinical characteristics**

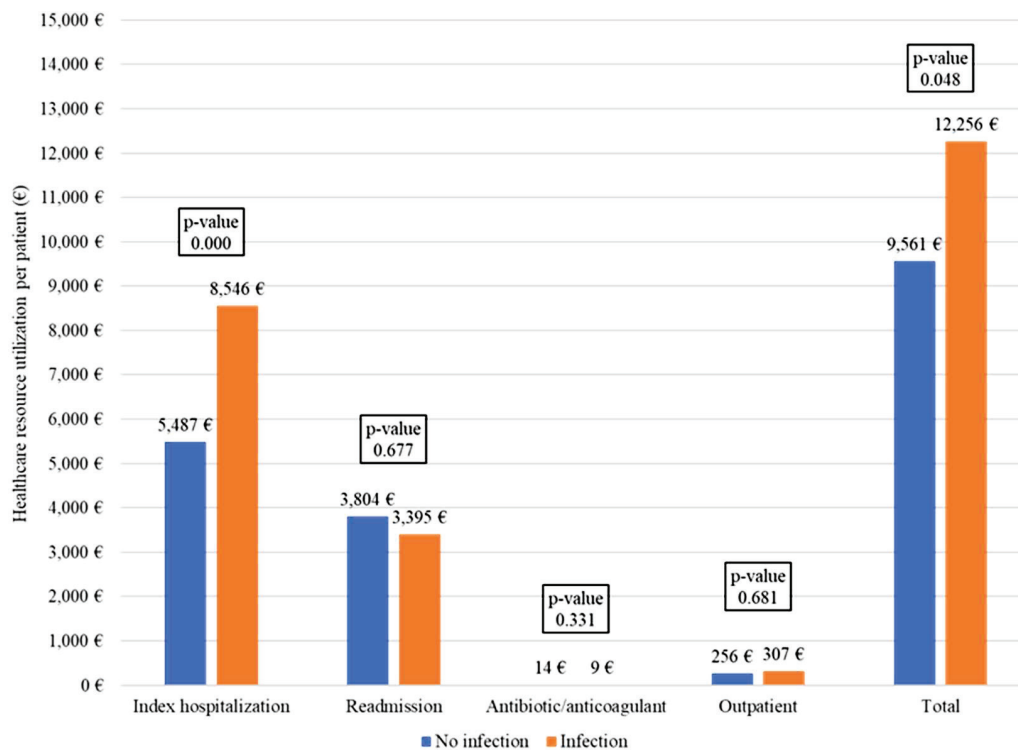
Characteristics	No infection N (%)	Infection after ERCP N (%)	p Value
<b>Sex</b>			
Male	365 (96.1)	15 (3.9)	0.685
Female	292 (95.4)	14 (4.6)	
<b>Age group</b>			
18-59	161 (97.6)	4 (2.4)	0.387
60-69	126 (94.7)	7 (5.3)	
70-79	209 (96.3)	8 (3.7)	
80+	161 (94.2)	10 (5.8)	
<b>Type of admission</b>			
Elective	225 (97.4)	6 (2.6)	0.130
Emergency	432 (94.9)	23 (5.1)	
<b>Acute pancreatitis</b>			
No	593 (95.5)	28 (4.5)	0.510
Yes	64 (98.5)	1 (1.5)	
<b>Frailty</b>			
None	448 (95.3)	22 (4.7)	0.000
Solid organ transplant	21 (80.8)	5 (19.2)	
Chemo/radiotherapy	37 (94.9)	2 (5.1)	
Cancer	151 (100.0)	0 (0.0)	
<b>TOTAL</b>	<b>657 (95.8)</b>	<b>29 (4.2)</b>	

ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

(€307 vs. €256), although the differences were not statistically significant (Mann-Whitney test p-value 0.681). On the other hand, despite a higher readmission rate for infected patients, the average expenditure per readmission was lower (€3,395 vs. €3,804; Mann-Whitney test p-value 0.331), while pharmaceutical expenses were negligible for all patients (€14 vs. €9) (Figure 2).

Based on the estimates obtained from the study population, it was possible to estimate a proportion of post-ERCP





**FIGURE 2** - One-year healthcare cost per patient by post-ERCP infection. ERCP = endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

infections at the national level ranging from 2.7% to 5.7%. Assuming a constant differential in healthcare resource consumption attributed to post-ERCP infections and an annual volume of approximately 25,000 ERCP procedures performed in Italy in ordinary regimen, the economic burden of post-ERCP infections would amount to approximately € 3.0 million (95%CI € 1.9–€ 4.1 million) per year.

## Discussion

This study aimed to assess the burden of post-ERCP infections in Italy by estimating the prevalence of hospital-acquired infections and evaluating their associated HCRU and economic impact. The observed proportion of post-ERCP infections in our study was 4.2%, with notable prevalence in older patients and emergency admissions, consistent with the literature. A recent study (12) identified 823,575 patients undergoing ERCP between January 2015 and December 2021 in the US, of which 3.5% were hospitalized for infection within 7 days from ERCP. Urgent ERCP, chronic conditions, older age, and non-white race were identified as the strongest risk factors for infection. Ayres et al. (14) aimed to evaluate variables that affect the risk of contamination for ERCP, and endoscopic ultrasound endoscopes found an overall pathogenic contamination rate of 4.72%. Finally, a single-center retrospective study of the first 200 ERCPs performed in the hospital reported an acute cholangitis rate from 4% to 1%, with a tendency to reduce with increased experience of the practitioner (25).

Our study highlighted a significant impact of post-ERCP infections on HCRU, resulting in prolonged hospital stays, higher readmission rates, and increased prescription of

antibiotics and/or anticoagulants. In cases of infection following ERCP, the length of hospitalization more than doubled (24.3 days compared to 11.3 days). This result aligns with findings highlighted by Kuduva Rajan et al. (26), in a retrospective cross-sectional study utilizing data from 4,411 U.S. hospitals. In this case, the occurrence of post-ERCP infections resulted in an 89.7% increase in the LoS. The same impact was observed in a retrospective cohort study conducted in the United States using the National Readmission Database for the year 2016. The authors analyzed a total of 135,704 ERCPs; out of these, 8% were associated with post-ERCP bacteremia that led to significantly longer stays (10.71 vs. 5.64 days, +89.9%) (27).

Few studies have investigated the economic impact of post-ERCP infections, and all were conducted in the United States. Specifically, Kuduva Rajan et al (26) highlighted how patients with post-ERCP infection incurred significantly higher costs compared to those without infection (\$107,520 vs. \$53,554; p value <0.0001). Similarly, Bhurwal et al (27) estimated the impact of infections on costs, showing an increase from \$58,351 to \$119,517 (p=0.016). Our findings reveal a statistically significant increase in the average expenditure per patient, particularly evident in the context of hospitalization costs, which saw a notable rise of 55.75%. The economic burden, when extrapolated nationally, amounted to approximately €3.0 million per year, emphasizing the financial strain posed by these infections on the healthcare system.

Despite the comprehensive nature of our study, several limitations should be acknowledged. The reliance on administrative databases, which, by their very nature, were not designed for epidemiological research, introduces potential sources of bias such as underreporting and misclassification

of key variables. Another notable limitation pertains to challenges in identifying patient-related clinical variables, leading to potential inaccuracy regarding disease severity and overall clinical history. The study also encounters constraints in tracking the specific utilization of medical devices.

Additionally, due to the retrospective nature of the study, the lack of information on pre- and post-treatment laboratory tests to confirm the presence of infection for all patients inherently introduces some limitations. This absence may result in the underdetection of post-ERCP infections that were managed exclusively in the community without hospital referral. Moreover, it poses a risk of overlooking patients already infected before undergoing the ERCP procedure.

However, the study is based on data from one of the largest hospital facilities in Italy, providing a sample that is representative of the national case scenario and offering insights into the economic implications of post-ERCP infections. The national extrapolation of economic burden provides a valuable perspective for healthcare policymakers. The identification of consistent risk factors aligns with existing literature, enhancing the reliability and generalizability of our findings.

## Conclusions

The study provides valuable insight about the economic impact of post-ERCP infections within the Italian healthcare context, addressing a previously existing informational gap. The identified burden of infections is substantial in Italy, emphasizing the need for proactive preventive measures. By comparing our findings with existing literature, we further strengthen the robustness of the identified risk factors and their implications for healthcare outcomes and costs. Effectively addressing the challenge of post-ERCP infections is essential not only for enhancing patient care, but also for alleviating economic burden for the healthcare system and advancing the field of endoscopy.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

**Financial support:** This study was funded by Boston Scientific. The funder had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

**Author's contribution:** PS and FC: Conceptualization; AF and SMAG: Data Curation; PS: Formal Analysis and Software, Writing – original draft; All authors: Writing – review & editing.

## References

- Anderson MA, Fisher L, Jain R, et al; ASGE Standards of Practice Committee. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(3):467-473. [CrossRef PubMed](#)
- Rauwers AW, Voor In 't Holt AF, Buijs JG, et al. High prevalence rate of digestive tract bacteria in duodenoscopes: a nationwide study. *Gut.* 2018;67(9):1637-1645. [CrossRef PubMed](#)
- Rauwers AW, Troelstra A, Fluit AC, et al. Independent root-cause analysis of contributing factors, including dismantling of 2 duodenoscopes, to investigate an outbreak of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(5):793-804. [CrossRef PubMed](#)
- Chandra S, Klair JS, Soota K, Livorsi DJ, Johlin FC. Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography-obtained bile culture can guide antibiotic therapy in acute cholangitis. *Dig Dis.* 2019;37(2):155-160. [CrossRef PubMed](#)
- Masadeh M, Chandra S, Livorsi D, Johlin F, Silverman W. Evaluation of biliary bacterial resistance in patients with frequent biliary instrumentation, one size does not fit all. *Dig Dis Sci.* 2018;63(12):3474-3479. [CrossRef PubMed](#)
- Kwakman JA, Erler NS, Vos MC, Bruno MJ. Risk evaluation of duodenoscope-associated infections in the Netherlands calls for a heightened awareness of device-related infections: a systematic review. *Endoscopy.* 2022;54(2):148-155. [CrossRef PubMed](#)
- Gastmeier P, Vonberg RP. *Klebsiella* spp. in endoscopy-associated infections: we may only be seeing the tip of the iceberg. *Infection.* 2014;42(1):15-21. [CrossRef PubMed](#)
- Deb A, Perisetti A, Goyal H, et al. Gastrointestinal endoscopy-associated infections: update on an emerging issue. *Dig Dis Sci.* 2022;67(5):1718-1732. [CrossRef PubMed](#)
- Petersen BT, Koch J, Ginsberg GG. Infection using ERCP endoscopes. *Gastroenterology.* 2016;151(1):46-50. [CrossRef PubMed](#)
- Aumeran C, Poincloux L, Souweine B, et al. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* outbreak after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy.* 2010;42(11):895-899. [CrossRef PubMed](#)
- Kim S, Russell D, Mohamadnejad M, et al. Risk factors associated with the transmission of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae via contaminated duodenoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(6):1121-1129. [CrossRef PubMed](#)
- Hutfless S, Shiratori Y, Chu D, Liu S, Kallou A. Risk factors for infections after endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a retrospective cohort analysis of US Medicare Fee-For-Service claims, 2015-2021. *BMJ Open.* 2022;12(9):e065077. [CrossRef PubMed](#)
- Cennamo V, Landi S, Aragona G, et al. The management of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography-related infections risk: results of an Italian survey at regional level. *Ann Ig.* 2023;35(1):84-91. [PubMed](#)
- Ayres AM, Wozniak J, O'Neil J, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound endoscope reprocessing: variables impacting contamination risk. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(9):1485-1489. [CrossRef PubMed](#)
- Conti CB, Cereatti F, Salerno R, et al. Disposable duodenoscopes: evidence and open issues. *Life (Basel).* 2023;13(8):1694. [CrossRef PubMed](#)
- Larsen S, Russell RV, Ockert LK, et al. Rate and impact of duodenoscope contamination: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100451. [CrossRef PubMed](#)
- Rauwers AW, Kwakman JA, Vos MC, Bruno MJ. Endoscopy-associated infections: a brief summary of the current state and views toward the future. *Tech Gastrointest Endosc.* 2019;21(4):150608. [CrossRef](#)
- Rahman MR, Perisetti A, Coman R, Bansal P, Chhabra R, Goyal H. Duodenoscope-associated infections: update on an emerging problem. *Dig Dis Sci.* 2019;64(6):1409-1418. [CrossRef PubMed](#)
- Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, et al. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA.* 2014;312(14):1447-1455. [CrossRef PubMed](#)
- Dabaja-Younis HK, Schechner V, Firan I, et al. Identification and control of two outbreaks of unrelated New Delhi



- metallo- $\beta$ -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* traced to the same endoscope defect. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2023;44(10):1673-1675. [CrossRef PubMed](#)
21. Humphries RM, Yang S, Kim S, et al. Duodenoscope-related outbreak of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* identified using advanced molecular diagnostics. *Clin Infect Dis.* 2017;65(7):1159-1166. [CrossRef PubMed](#)
  22. Cristina ML, Sartini M, Schinca E, et al. Is post-reprocessing microbiological surveillance of duodenoscopes effective in reducing the potential risk in transmitting pathogens? *Int J Environ Res Public Health.* 2019;17(1):140. [CrossRef PubMed](#)
  23. Fugazza A, Lamonaca L, Craviotto V, et al. Duodenoscope-related infections: an Italian pick in 2019. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6):AB369. [CrossRef](#)
  24. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero (Dati SDO 2019). 2020. [Online](#)
  25. Riesco-López JM, Vázquez-Romero M, Rizo-Pascual JM, et al. Efficacy and safety of ERCP in a low-volume hospital 105, no. 2 68-73. s.l. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013. [CrossRef](#)
  26. Kuduva Rajan S, Madireddy S, Jaladi PR, et al. Burdens of post-operative infection in endoscopic retrograde cholangiopancreatography inpatients. *Cureus.* 2019;11(7):e5237. [CrossRef PubMed](#)
  27. Bhurwal A, Pioppo L, Reja M, et al. Post ERCP bacteremia and post ERCP fever leads to early unplanned readmission – incidence and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(6):AB349-AB350. [CrossRef](#)



# Global & Regional Health Technology Assessment

[www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

ISSN 2283-5733

**ABOUTSCIENCE**