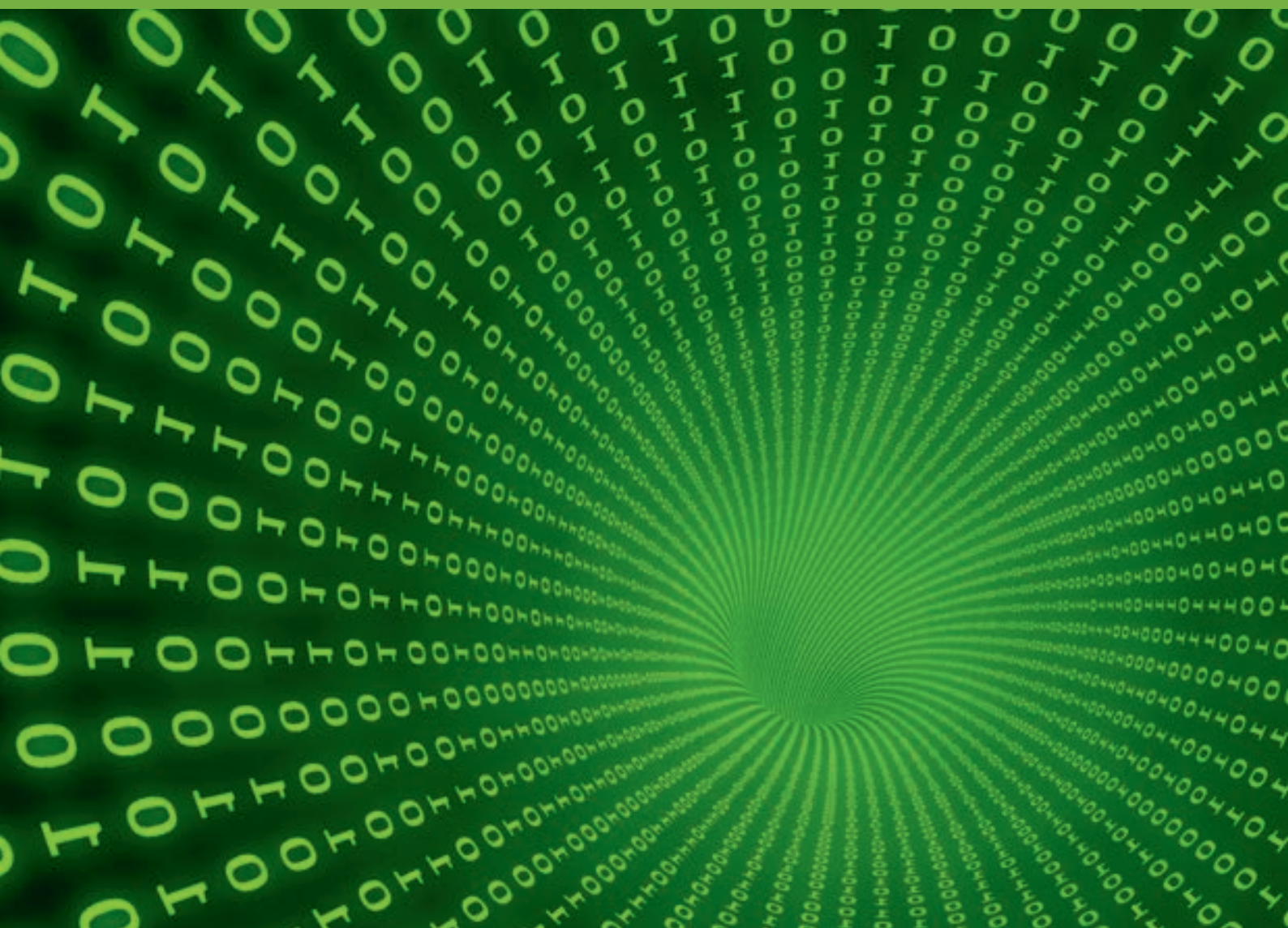


# GRHTA

Volume 12 | Number 1 | January-December 2025

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-Morales** - 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. 12 is published in 2025  
Reg. Trib. Milano, 268 - 18/7/2014

- 1** The length of price&reimbursement negotiation procedures in Italy in the period 2021-2023 was independent from the price of medicines  
*Raffaella Cocciolo, Paola Turella, Daniela Pilunni, Pierluigi Navarra*
- 7** What is needed to successfully implement the EU HTA Regulation enabling broad patient access in Europe  
*Iga Lipska, Francois Meyer, Pier-Luigi Canonico, Herbert Altmann, Oriol Solà-Morales*
- 9** Value contribution of leniolisib in the Treatment of Activated PI3K $\delta$  syndrome (APDS) in Spain using Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)  
*María Reyes Abad, Carmen Alerany, Luis Ignacio Gonzalez, Olaf Neth, Concepción Payares-Herrera, Carlos Rodríguez-Gallego, Jose Luis Trillo, Kirsten H. Herrmann, Raquel Figueiredo, Alicia Gil*
- 16** Economic and clinical burden associated with respiratory syncytial virus and impact of universal immunization with nirsevimab in Italy  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Barbara Muzii, Samira Soudani, Alexia Kieffer, Matthieu Beuvelet, Elena Bozzola, Fabio Midulla, Eugenio Baraldi, Paolo Bonanni, Sara Boccalini, Luigi Orfeo*
- 29** Towards a Green Health Technology Assessment: embedding Life Cycle Assessment for sustainable choices  
*Michela Bobini, Eugenio Di Brino, Americo Cicchetti*
- 34** Cost of illness of Heart Valve Diseases (HVDs): A real-world analysis in Italy  
*Paolo Sciattella, Matteo Scortichini*
- 43** Assessment and value of drugs: report of the focus groups from the XXII National Conference on Pharmaceuticals  
*Valentina Drago, Tiziana Mele, Francesca Patarnello, Francesca Randon, Cristina Teruzzi, Filippo Drago*
- 49** Optimization in the HIV treatment: economic and organizational impact analysis of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide  
*Lucrezia Ferrario, Barbara Menzaghi, Giuliano Rizzardini, Alessandro Roccia, Elisabetta Garagiola, Daniele Bellavia, Fabrizio Schettini, Emanuela Foglia*
- 61** D.I.Ri.M.O. project: deprescription, inappropriateness evaluation and therapeutic reconciliation in hospital medicine  
*Maria Giulia Pollice, Luca Degli Esposti, Cataldo Procacci, Salvatore Lenti, Domenica Ancona, Carmela Nappi, Biagio Iacolare, Anna Maria Tesse, Domenico Leuci, Mara Masullo, Domenico Tricarico*
- 70** Cost per responder of upadacitinib 30 mg and dupilumab 300 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Italy  
*Luca Stingeni, Roberto Ravasio, Chiara Palladino, Sara Di Fino, Anna Levi, Gianluca Ronci, Paolo Gisondi*
- 80** Assessing the economic burden of Waldenström's Macroglobulinemia (WM), Marginal Zone Lymphoma (MZL), and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)  
*Matteo Scortichini, Martina Paoletti, Angela Ragonese, Antonio Cuneo, Marco Vignetti, Pier Luigi Zinzani*
- 89** Management and utilization of the Fund for Innovative Medicines: a multistakeholder qualitative survey on regional and local practices  
*Andrea Vitagliano, Marzia Bonfanti, Chiara Lucchetti, Andrea Marcellusi*
- 98** Regional tools for the governance of prescribing behaviour and pharmaceutical spending: from literature to concrete experiences and prospects for change  
*Giovanna Scroccaro, Luca Piccoli, Giacomo Vitturi, Maria Cristina Carena, Gianfranco Valenzano*

- 106** Cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma in Italy  
*Andrea Marcellusi, Chiara Bini, Laura Fioravanti, Silvia Ripoli, Paolo Morelli*
- 118** Cost-effectiveness of cenobamate as a therapeutic alternative for the treatment of focal epilepsy in adults with inadequate seizure control  
*Martina Paoletti, Angela Ragonese, Luca Budassi, Andrea Marcellusi*
- 130** Healthcare of patients with immunoglobulin A nephropathy through a retrospective observational study of Italian administrative data  
*Luigi Biancone, Gaetano La Manna, Letizia Dondi, Leonardo Dondi, Giulia Ronconi, Silvia Calabria, Irene Dell'Anno, Carlo Piccinni, Immacolata Esposito, Alice Addesi, Nello Martini*
- 141** Time to market evaluation for new chemical entities in Italy: a critical analysis of the period 2018-2024  
*Alessandro Tedesco, Marzia Bonfanti, Asia Barugolo, Fulvio Luccini, Patrizia Berto*
- 151** Cost-analysis from real-world REDS study on dalbavancin in inpatient treatment of acute bacterial skin and skin structure infections  
*Matteo Scortichini, Alessandro Ruggieri, Agnese Cattaneo, Patrizia Mascagni, Paolo Sciattella*
- 158** C(nn) and compassionate use: two approaches for early access. Proposals for a better management  
*Alberto Bortolami, Irene Marzona, Paolo Stella, Valentina Acciai, Vito Ladisa, Massimo Medaglia*
- 163** Real-World Evidence and Managed Entry Agreements  
*Silvia Adami, Cosetta Bianchi, Elisa Crovato, Gianluca Trifirò*
- 168** Cost-effectiveness analysis of nirmatrelvir/ritonavir in adult patients at high risk of progressing to severe COVID-19  
*Carolina Moreno, Andrea Aiello, Roberto Di Virgilio, Valentina Mazzotta, Andrea Antinori*
- 177** Health technology assessment (HTA) of prostatic urethral lift (PUL) for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the Italian context  
*Agostino Fortunato, Eugenio Di Brino, Michele Basile, Debora Antonini, Filippo Rumi*
- 186** Micro-costing analysis from Italian Guidelines for the management of sporadic primary hyperparathyroidism  
*Ilaria Valentini, Michele Basile, Fabio Vescini, Giorgio Borretta, Iacopo Chiodini, Marco Boniardi, Marina Carotti, Elena Castellano, Cristiana Cipriani, Cristina Eller-Vainicher, Sandro Giannini, Maurizio Iacobone, Antonio Stefano Salcuni, Federica Saponaro, Stefano Spiezia, Annibale Versari, Guido Zavatta, Zuzana Mitrova, Rosella Saulle, Alexia Giovanazzi, Roberto Novizio, Agostino Paoletta, Enrico Papini, Agnese Persichetti, Irene Samperi, Alessandro Scoppola, Pietro Giorgio Calò, Filomena Cetani, Luisella Cianferotti, Sabrina Corbetta, Maria Luisa De Rimini, Alberto Falchetti, Stefano Laureti, Bruno Madeo, Claudio Marcocci, Sandro Mazzaferro, Vittorio Miele, Salvatore Minisola, Andrea Palermo, Jessica Pepe, Alfredo Scillitani, Franco Grimaldi, Renato Cozzi, Roberto Attanasio*
- 194** Paving the road for a successful EU HTA Reform implementation  
*Hans Severens, Andrew Dillon, Francois Meyer, Claudio Jommi, Iga Lipska, Pier-Luigi Canonico, Oriol Solà-Morales, Herbert Altmann*

- 198** RWE in oncology: use of databases to identify molecular subtypes of metastatic breast cancer in Italy  
*Valentina Perrone, Maria Cappuccilli, Melania Leogrande, Stefania Saragoni, Andrea Cinti Luciani, Sandro Barni, Luca Degli Esposti*
  
- 205** The economic impact of multimorbidity in Italy: evaluation of direct costs and scenario analysis of patients with type 2 diabetes, heart failure, and chronic kidney disease using real-world data  
*Valentina Perrone, Claudio Ripellino, Maria Cappuccilli, Melania Leogrande, Andrea Cinti Luciani, Luca Degli Esposti*
  
- 214** Spending caps for pharmaceuticals within the pharmaceutical policies framework: critical issues and reform options  
*Claudio Jommi*
  
- 218** Economic consequences of the introduction of the JADA® device for the management of postpartum haemorrhage in Italy  
*Andrea Marcellusi, Giulio Guarnotta, Carlo Tomino*
  
- 227** Optimising pediatric paracetamol and ibuprofen use: a retrospective study with expert evaluation of efficacy, safety, and healthcare costs  
*Andrea Marcellusi, Angela Ragonese, Antonio D'Avino, Maurizio Taglialatela, Andrea Lo Vecchio*
  
- 234** Estimation of patients potentially eligible for icosapent ethyl therapy in Italy through a review of literature data  
*Pasquale Perrone Filardi, Emanuela Arcangeli, Pierluigi Carullo, Carlotta Galeone, Marcello Arca*
  
- 242** Patient and public involvement in health technology assessment committees: who is free from conflicts of interest?  
*Gustavo H Marin, Santiago Hasdeu*
  
- 245** From Regulatory framework to practice: the EU HTA Regulation 2021/2282, AIFA role and interactions with developers: processes, interfaces, expectations  
*Patrizia Popoli, Walter Marrocco, Anna Ponzianelli, Francesco Damele, Massimo Medaglia*
  
- 249** Clinical and economic burden of urinary tract infections in patients with spinal cord injury and multiple sclerosis in Italy  
*Filippo Rumi, Agostino Fortunato, Eugenio Di Brino, Michele Basile, Debora Antonini, Luisa De Palma, Giulio Del Popolo, Gruppo GSC*
  
- 256** Therapeutic evolution: translating pharmacological innovation in tangible benefit for people with hemophilia A. A multistakeholder perspective  
*Matteo Nicola Dario Di Minno, Valentina Drago, Andrea Marcellusi, Salvatore Amato, Consalvo Mattia, Enrico Ferri Grazzi, Filippo Drago, Diego Fornasari*
  
- 265** Planning and allocating resources for pharmaceuticals to health care organisations: considerations and proposals from the Regional Pharmaceutical Policies Forum  
*Claudio Jommi, Barbara Rebesco, Francesco Perrone, Rosy Amodeo, Alberto Bortolami*



# La durata delle procedure di negoziazione di prezzo e rimborso in Italia nel periodo 2021-2023 è stata indipendente dal prezzo dei medicinali

Raffaella Cociolo<sup>1\*</sup>, Paola Turella<sup>1\*</sup>, Daniela Pilunni<sup>2</sup>, Pierluigi Navarra<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Intexo Società Benefit, a ProductLifeGroup Company, Roma - Italy

<sup>2</sup>Farmacia Prodotti Sperimentali, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma - Italy

<sup>3</sup>Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Sezione di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma - Italy

\*These Authors equally contributed to the work.

**The length of price&reimbursement negotiation procedures in Italy in the period 2021-2023 was independent from the price of medicines**

**Background:** The duration of price&reimbursement (P&R) procedures is taken as a key performance indicator of Regulatory Agencies in Europe. In this study we have tested the hypothesis that the price of medicines may have negatively affected the duration of P&R negotiations in Italy in the period 2021-2023.

**Methods:** Data were retrieved from the Intexo database, which included all medicines with EC approval within the period 2021-2023. Biosimilars, generics, gene therapies, Sars-Cov-2 vaccines and medicines with no negotiated price at the datalock of December 2023 were excluded from the analysis. The ex-factory price of the most expensive package was taken as the price of each reimbursed medicine, whereas the time between the publication of EC decision in the European GU and the publication of P&R AIFA decision in the Italian GU (gazette-to-gazette time) as well as the time between the submission of P&R dossier and the publication of AIFA decision in the Italian GU (AIFA negotiation time) were taken as the procedure duration.

**Results:** Sixty-seven EC approved medicines completed the P&R procedure in Italy within the study period, and had a reimbursed price. The median and mean gazette-to-gazette times were 395 and 442.6 days, respectively, whereas the mean and median AIFA negotiation times were 389.5 and 434.7 days, respectively. The mean price was 10,942 euros. The analysis of correlation between the duration of procedure and the negotiated price showed that there is no correlation whatsoever between the length of procedures and the price of medicines.

**Conclusions:** We can reasonably exclude that the price of medicines negatively affected the duration of P&R negotiation procedures.

**Keywords:** Italy, Price&Reimbursement procedures

## Introduzione

La durata delle procedure di negoziazione di prezzo e rimborso dei nuovi medicinali è considerata uno dei parametri più rilevanti nella valutazione della performance complessiva delle Agenzie regolatorie in Europa. Di questo parametro si è tenuto conto nella recente riorganizzazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), finalizzata a rendere l'Agenzia più snella ed efficiente (1).

La durata delle procedure di negoziazione del prezzo in AIFA è stata oggetto di diverse valutazioni negli anni recenti (2-4). In queste valutazioni, i parametri statistici usati preferenzialmente per descrivere la performance dell'Agenzia sono stati la media o la mediana della durata in giorni delle procedure di negoziazione. Dal confronto fra le varie Agenzie europee è emerso che i valori medi dell'Agenzia italiana negli ultimi anni sono risultati in linea con la media europea o anche inferiori (4). Tuttavia, accanto ai valori medi è altrettanto importante considerare le misure di variabilità intorno alla media o alla mediana. Infatti, a fronte di valori medi anche pienamente accettabili se confrontati con il dato europeo, negli anni scorsi si sono registrate in Italia delle negoziazioni con durata della procedura oltre i 3 anni (3,4).

Nel contesto del presente processo di riorganizzazione ed efficientamento dell'AIFA, ci è sembrato utile condurre un'analisi delle possibili cause per cui alcune procedure di

Received: August 12, 2024

Accepted: December 10, 2024

Published online: January 15, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Pierluigi Navarra

email: [pierluigi.navarra@unicatt.it](mailto:pierluigi.navarra@unicatt.it)



valutazione di prezzo e rimborso richiedono tempi particolarmente lunghi per giungere a conclusione. Oltre agli aspetti di carattere squisitamente strutturale e gestionale, che riguardano l'organizzazione dell'Agenzia e delle sue Commissioni (e che sono stati di recente oggetto di modifiche nell'ambito della riforma dell'AIFA), è da considerare l'ipotesi che un fattore in grado di influenzare la durata delle procedure possa essere il prezzo del farmaco proposto dal titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in sede di negoziazione; è ragionevole pensare che più alto sia stato il prezzo proposto dall'Azienda più difficile sarà stato trovare un punto di incontro fra le parti.

Scopo del nostro studio è stato verificare l'ipotesi se esiste o meno una correlazione fra il prezzo del farmaco e la durata della relativa procedura di prezzo e rimborso. Il campo di indagine è stato limitato ai medicinali che hanno ricevuto un'approvazione da parte dell'Unione Europea (*European Union*, EU) nel triennio 2021-2023. Sono pertanto escluse dall'analisi le procedure valutate o in corso di valutazione in AIFA successivamente all'implementazione della recente riforma.

## Metodi

### Banca dati

I dati analizzati in questo studio sono stati ottenuti da un *database* elaborato da Intexo Società Benefit (Roma, Italia). Il *database* comprende 239 medicinali, vale a dire tutti i medicinali approvati in EU nel periodo compreso fra il 1° gennaio 2021 e il 16 novembre 2023; il medicinale approvato dall'EU in quest'ultima data ha avuto la pubblicazione del decreto nella Gazzetta Ufficiale (GU) europea del 29 dicembre 2023 e pertanto è stato l'ultimo incluso nel *database*.

Per ogni prodotto, nel *database* sono presenti: 1) informazioni relative al medicinale, 2) informazioni relative alla fase comunitaria di valutazione e 3) informazioni relative alla fase nazionale di valutazione. Fra le informazioni relative al medicinale, per ogni prodotto sono riportati: il *brand name*, il titolare dell'AIC, l'area terapeutica e il gruppo farmaco-terapeutico per l'uomo, il codice Anatomico Terapeutico Chimico (ATC), il nome comune (*International Non-proprietary Name*, INN), il nome del principio attivo, la presenza o meno di monitoraggio addizionale, di misure di gestione del rischio, di approvazione condizionata e di autorizzazione in circostanze eccezionali e, infine, lo status di medicinale orfano o di farmaco innovativo. Per quanto riguarda la fase comunitaria di valutazione, per ogni prodotto sono riportati: il numero di procedura europeo, la data di opinione del *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP), la data di approvazione dell'*European Medicines Agency* (EMA), la data di pubblicazione nella GU europea e, infine, l'*European Public Assessment Report* (EPAR) del prodotto. Per la fase nazionale di valutazione, per ogni prodotto vengono riportati, se disponibili, il regime di fornitura e la classe di rimborsabilità, le date relative alla pubblicazione in GU italiana della procedura EMA e alla pubblicazione in GU della determina di Classe C non negoziata (Cnn), la domanda di prezzo e rimborso (P&R) da parte del titolare dell'AIC, i verbali della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), Ufficio *Health*

*Technology Assessment* (HTA), l'ultimo verbale della CTS, l'ultimo verbale del Comitato Prezzi e Rimborso (CPR), la decisione del Consiglio di amministrazione (CdA) di AIFA, la riclassificazione in GU italiana e, infine, la pubblicazione in GU italiana della determina AIFA di prezzo e rimborso.

### Obiettivi ed endpoint

L'obiettivo di questo studio era di valutare se esiste una correlazione fra la durata della procedura di prezzo e rimborso in AIFA e il prezzo del medicinale; in particolare, eravamo interessati a verificare l'ipotesi se la richiesta di un prezzo elevato da parte del titolare di AIC potesse influenzare negativamente il processo di negoziazione, prolungandone la durata. A questo scopo, è stato necessario predefinire i 2 *endpoint* di misura, vale a dire il prezzo del medicinale e la durata della procedura AIFA di prezzo e rimborso.

Per quanto riguarda il prezzo del medicinale, abbiamo considerato l'ipotesi di utilizzare come *endpoint* il costo complessivo della terapia, poiché questo è un parametro "integrato" che tiene conto di numerosi fattori, come la durata del trattamento, la posologia, il peso del paziente o, in alcuni casi, la superficie corporea. Tuttavia, in questo lavoro, avendo come obiettivo di studio il calcolo di una correlazione, è opportuno individuare due valori numerici precisi da correlare, uno per descrivere il tempo di negoziazione e uno per descrivere il costo delle terapie. A questo riguardo, il costo complessivo delle terapie risulta paradossalmente meno preciso, poiché un valore numerico definito si può calcolare solo in alcuni casi, per esempio una terapia *one-shot* o una terapia di durata pluriennale con compresse a dosaggio giornaliero fisso, indipendente dal peso corporeo del paziente. Nei casi rimanenti il costo complessivo resta mal definito e bisogna ricorrere a delle approssimazioni (base mensile, base annua, peso medio di 70 kg) che sono poco compatibili con la necessità di valori numerici ben definiti. Abbiamo pertanto optato per il prezzo *ex-factory*, per confezione, pubblicato in GU nella determina AIFA di prezzo e rimborso. Nel caso di più confezioni, abbiamo considerato quella a prezzo più elevato. Il prezzo *ex-factory* è una misura surrogata del costo complessivo del trattamento farmacologico, ma è comunque un *proxy* affidabile, strettamente correlato al costo complessivo della terapia (5).

Per quanto riguarda invece la durata della procedura, quest'ultima è un processo complesso, articolato in diversi momenti (Fig. 1). Accanto a tempi tecnici relativamente prevedibili e costanti (tempo dalla pubblicazione in GU europea al recepimento in AIFA della decisione EU, tempi di pubblicazione in GU della determina Cnn, passaggio in CdA AIFA), vi sono i tempi di valutazione da parte degli Uffici AIFA e di CTS e CPR, i quali sono ampiamente variabili, con l'aggravante di possibili prolungamenti per richieste di rivalutazioni da parte della CTS per procedure già in fase di negoziazione di prezzo in CPR. Un'altra fonte di forte variabilità è data dalle tempistiche di presentazione della domanda di P&R da parte dei titolari di AIC, per la complessità nell'allestimento dei dossier o anche per semplici considerazioni di opportunità da parte dell'Azienda (Fig. 1). A fronte della complessità dei passaggi intermedi, abbiamo perciò stabilito 2 *endpoint* tempo-correlati sempre tracciabili con precisione: il tempo complessivo intercorso dalla

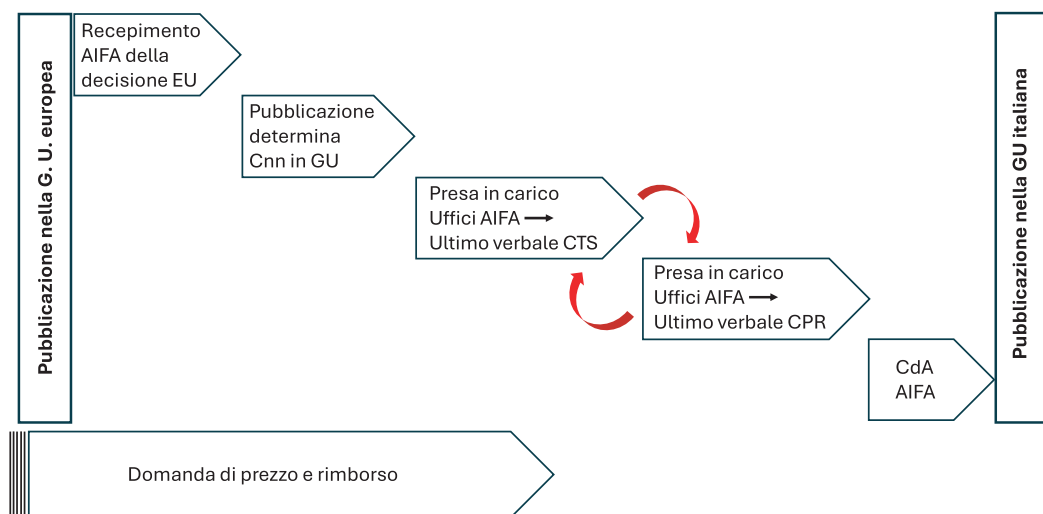


**FIGURA 1** - Descrizione schematica delle fasi della procedura di negoziazione di P&R in AIFA fino a dicembre 2023. Le frecce rosse indicano la possibilità che alcune procedure fossero riesaminate dalla CTS anche successivamente alla presa in carico da parte del CPR. Il momento in cui le Aziende titolari di AIC presentano domanda di rimborso è caratterizzato da un'ampia variabilità.

pubblicazione della decisione EU nella GU europea alla pubblicazione della determina AIFA di prezzo e rimborso nella GU italiana (tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta”) e il tempo intercorso dalla presentazione della domanda di P&R alla pubblicazione della determina AIFA in GU (tempo di negoziazione AIFA).

#### Criteri di esclusione e di inclusione

Una volta definiti gli *endpoint* dello studio, abbiamo introdotto dei criteri di esclusione, con motivazioni legate sia alla tipologia dei farmaci che alla coerenza con gli *endpoint* di misura. Sono stati esclusi dalla valutazione: 1) farmaci biosimilari, generici o approvati con altre procedure *abridged* (combinazioni a dosi fisse, ibridi, ecc.). Per queste categorie di medicinali, le negoziazioni di prezzo sono di *default* più rapide ed è anche possibile concordare un prezzo evitando il processo di negoziazione; 2) vaccini anti-SARS-Cov-2, per le peculiarità della negoziazione del prezzo di questi prodotti; 3) terapie geniche. Nell'intervallo di tempo considerato, è stato negoziato il prezzo di 4 terapie geniche: idecabtagene vicleucel (577.644,41 euro/confezione), lisocabtagene maraleucel (345.000,00 euro/confezione), eladocagene exuparvovec (3.500.000 euro/confezione) e valoctocogene roxaparvovec

(60.781,25 euro/confezione, ma sono necessarie almeno 20 confezioni per completare un trattamento). Si tratta chiaramente di *outlier*, per i costi di terapia marcatamente più elevati rispetto a medicinali standard, che avrebbero distorto i risultati dello studio e la loro interpretazione; 4) medicinali che non avevano ancora un prezzo negoziato al momento del *datalock*. La maggior parte di questi (67 prodotti) si trovava in classe Cnn.

#### Analisi statistica

Il calcolo della correlazione fra tempi di negoziazione e prezzi delle terapie è stato condotto utilizzando il programma per computer Prism™ versione 6.01 (GraphPad, San Diego CA, USA).

#### Risultati

Esclusi biosimilari, generici e affini, vaccini anti-SARS-Cov-2 e terapie geniche, nel periodo in esame i medicinali autorizzati in EU che hanno completato la procedura di negoziazione di P&R in AIFA sono stati 67. Questi farmaci sono elencati nella Tabella 1 in ordine temporale di pubblicazione della determina AIFA di P&R in GU e sono indicati con il loro

**TABELLA 1** - La tabella riporta i 67 medicinali, definiti con il loro INN, che sono stati approvati dalla EC e che hanno successivamente completato la negoziazione di P&R in AIFA nel periodo 2021-2023. La colonna “durata totale”, la colonna “durata AIFA” e la colonna “costo confezione” riportano rispettivamente la durata della procedura “da gazzetta-a-gazzetta”, la durata della procedura dalla presentazione della domanda di P&R in AIFA alla pubblicazione in gazzetta ufficiale, come definito nel testo, e il prezzo *ex-factory* della confezione a più alto prezzo approvata.

| Medicinale               | Durata totale | Durata AIFA | Costo confezione |
|--------------------------|---------------|-------------|------------------|
| 1 Tagraxofusp            | 735           | 722         | 23.329,36        |
| 2 Trastuzumab deruxtecan | 857           | 735         | 2.332,56         |
| 3 Fostemsavir            | 437           | 472         | 3.324,10         |
| 4 Fedratinib             | 403           | 362         | 4.575,00         |
| 5 Selpercatinib          | 501           | 390         | 10.256,41        |
| 6 Tucatinib              | 600           | NA          | 2.122,81         |

(Continua)

TABELLA 1 - (Continua)

| Medicinale |                                                     | Durata totale | Durata AIFA | Costo confezione |
|------------|-----------------------------------------------------|---------------|-------------|------------------|
| 7          | Risdiplam                                           | 283           | 344         | 8.285,00         |
| 8          | Pemigatinib                                         | 395           | 481         | 7.732,00         |
| 9          | Cenobamate                                          | 389           | 389         | 77,98            |
| 10         | Ofatumumab                                          | 339           | 365         | 1.366,44         |
| 11         | Dostarlimab                                         | 475           | 566         | 6.950,00         |
| 12         | Berotrastst                                         | 971           | 315         | 12.197,00        |
| 13         | Ponesimod                                           | 330           | 351         | 1.152,00         |
| 14         | Hydrocortisone (for Congenital adrenal hyperplasia) | 427           | 364         | 337,95           |
| 15         | Tralokinumab                                        | 370           | 400         | 1.280,00         |
| 16         | Selumetinib                                         | 907           | 970         | 12.814,40        |
| 17         | Evinacumab                                          | 819           | 732         | 7.571,58         |
| 18         | Azacitidine                                         | 661           | 663         | 12.895,00        |
| 19         | Satralizumab                                        | 406           | 410         | 8.100,00         |
| 20         | Relugolix, estradiol, norethisterone acetate        | 643           | 490         | 100,00           |
| 21         | Odevixibat                                          | 365           | 431         | 22.008,00        |
| 22         | Setmelanotide                                       | 365           | 402         | 2.750,00         |
| 23         | Tirbanibulin                                        | 393           | 281         | 50,75            |
| 24         | Vericiguat                                          | 666           | 615         | 39,20            |
| 25         | Roxadustat                                          | 514           | 543         | 585,71           |
| 26         | Bimekizumab                                         | 413           | 382         | 2.400,00         |
| 27         | Vosoritide                                          | 348           | 296         | 6.575,30         |
| 28         | Tafasitamab                                         | 404           | 474         | 782,00           |
| 29         | Pitolisant                                          | 242           | 287         | 379,37           |
| 30         | Pralsetinib                                         | 323           | 412         | 9.085,87         |
| 31         | Ripretinib                                          | 625           | 368         | 21.500,00        |
| 32         | Zanubrutinib                                        | 288           | 321         | 6.066,15         |
| 33         | Sacituzumab govitecan                               | 223           | 313         | 1.031,40         |
| 34         | Amivantamab                                         | 392           | 432         | 1.547,93         |
| 35         | Abrocitinib                                         | 361           | 372         | 4.576,00         |
| 36         | Pegcetacoplan                                       | 194           | 289         | 24.846,16        |
| 37         | Sotorasib                                           | 817           | 844         | 7.368,00         |
| 38         | Avacopan                                            | 831           | 590         | 6.381,00         |
| 39         | Glucarpidase                                        | 641           | 556         | 30.470,91        |
| 40         | Eptinezumab                                         | 487           | 436         | 1.483,39         |
| 41         | Nirmatrelvir, ritonavir                             | 691           | 648         | 1.336,29         |
| 42         | Anifrolumab                                         | 364           | 384         | 926,05           |
| 43         | Risperidone (retard)                                | 431           | 369         | 367,15           |
| 44         | Somatogron                                          | 362           | 404         | 652,59           |
| 45         | Tepotinib                                           | 331           | 323         | 9.418,86         |
| 46         | Tebentafusp                                         | 281           | 351         | 12.431,00        |
| 47         | Enfortumab vedotin                                  | 407           | 560         | 1.274,24         |
| 48         | Inebilizumab                                        | 297           | 301         | 52.650,00        |

| Medicinale                          |                        | Durata totale        | Durata AIFA            | Costo confezione        |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| 49                                  | Relugolix              | 633                  | 322                    | 173,97                  |
| 50                                  | Mosunetuzumab          | 413                  | 455                    | 7.640,59                |
| 51                                  | Capmatinib             | 277                  | 313                    | 8.000,00                |
| 52                                  | Birch bark extract     | 595                  | 486                    | 8.310,00                |
| 53                                  | Avalglucosidase alfa   | 544                  | 573                    | 27.500,00               |
| 54                                  | Olipudase alfa         | 483                  | 541                    | 93.490,25               |
| 55                                  | Efgartigimod alfa      | 284                  | 337                    | 7.721,94                |
| 56                                  | Lenacapavir            | 323                  | 407                    | 20.222,00               |
| 57                                  | Asciminib              | 231                  | 325                    | 4.884,00                |
| 58                                  | Voclosporin            | 243                  | 239                    | 1.148,87                |
| 59                                  | Faricimab              | 341                  | 432                    | 700,19                  |
| 60                                  | Vutrisiran             | 291                  | 347                    | 99.250,00               |
| 61                                  | Tezepelumab            | 477                  | 489                    | 1.173,50                |
| 62                                  | Maribavir              | 175                  | 265                    | 11.080,34               |
| 63                                  | Maralixibat            | 307                  | 353                    | 35.200,00               |
| 64                                  | Loncastuximab tesirine | 410                  | 351                    | 23.933,11               |
| 65                                  | Tremelimumab           | 323                  | 325                    | 22.160,66               |
| 66                                  | Ruxolitinib            | 360                  | 347                    | 750,00                  |
| 67                                  | Glofitamab             | 197                  | 280                    | 4.000,00                |
| Valore minimo                       |                        | 175                  | 239                    | 39,20                   |
| Valore massimo                      |                        | 971                  | 970                    | 99.250,00               |
| Media $\pm$ Deviazione Standard (n) |                        | 446,4 $\pm$ 186 (67) | 434,7 $\pm$ 145,6 (66) | 10.942 $\pm$ 2.217 (67) |
| Mediana                             |                        | 395                  | 389,5                  | 6.066                   |

INN, insieme con il tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta” il tempo di negoziazione AIFA e il prezzo *ex-factory* della confezione a più alto prezzo fra quelle approvate.

Esprimendo la durata della procedura di negoziazione come tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta”, la durata media delle procedure è stata di 446,4 giorni, con una deviazione standard di 186 giorni. La mediana di durata è stata di 395 giorni. La variabilità intorno a questi valori medi è piuttosto ampia, passando dalla durata minima di 175 giorni alla durata massima di 971 giorni, con un intervallo di 796 giorni (circa 2 anni e 2 mesi) fra la procedura più rapida e quella più prolungata. Il 25% delle procedure (ultimo quartile) ha avuto una durata superiore a 536 giorni. Un indicatore indiretto della durata delle procedure di valutazione si può ritrovare nel fatto che il numero di procedure concluse nel periodo di tempo in esame è uguale al numero di procedure che si trovavano ancora in Cnn (67) al momento del *datalock*.

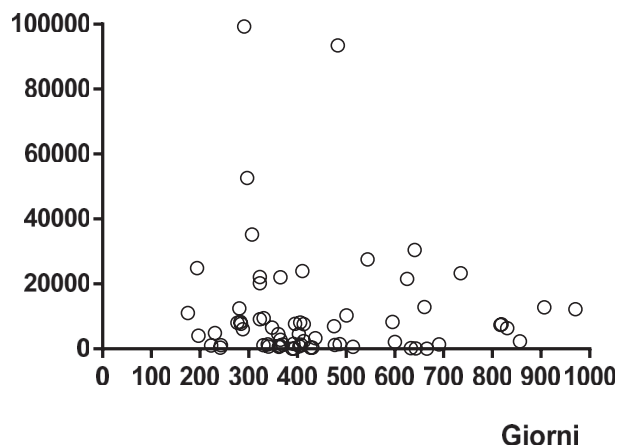
Esprimendo invece la durata della negoziazione come tempo dalla presentazione della domanda di P&R alla pubblicazione in GU, la durata media delle procedure è stata di 434,7 giorni, con una deviazione standard di 145,6 giorni. La mediana di durata è stata di 389,5 giorni. La durata minima e quella massima sono state rispettivamente di 239 e 970 giorni, con un intervallo di 731 giorni fra la procedura più rapida e quella più prolungata.

I tempi medi e mediani di negoziazione ottenuti adottando i 2 diversi *endpoint* tempo-correlati tendono a sovrapporsi. In effetti, il dato atteso di tempi di negoziazione AIFA più brevi rispetto ai tempi complessivi “da-Gazzetta-a-Gazzetta” tende a essere bilanciato dal fatto che, in 41 casi sui 67 analizzati (vale a dire il 61,2% dei casi), le Aziende hanno presentato domanda *prima* della pubblicazione dell’*EC approval* in GU europea, con un anticipo medio di 51,4 giorni rispetto alla data di pubblicazione.

Per quanto riguarda i prezzi *ex-factory* dei 68 medicinali in esame, il prezzo medio per confezione è di 10.942 €, con un’oscillazione molto ampia fra il valore minimo di 39,2 €/confezione e il massimo di 99.250 €/confezione.

Quando si calcola la correlazione fra prezzi dei medicinali e durata della procedura espressa come tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta”, emerge in maniera molto netta che non vi è alcuna correlazione fra il prezzo dei medicinali e la durata della procedura di negoziazione (Fig. 2A). Infatti, il parametro *r* di Pearson è = -0,0497 (limiti fiduciali al 95%: -0,286-0,193) e la *r*<sup>2</sup> è = 0,00247. Allo stesso modo, quando si calcola la correlazione fra prezzi dei medicinali e durata della procedura espressa come tempo di negoziazione in AIFA, la *r* di Pearson è = 0,00866 (limiti fiduciali al 95%: -0,234-0,250) e la *r*<sup>2</sup> è = 0,000075 (Fig. 2B).

Prezzo confezione in Euro



Prezzo confezione in Euro

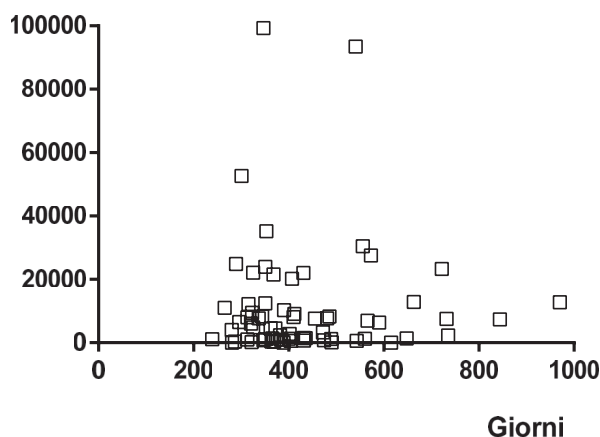


**FIGURA 2** - La Figura mostra che non vi è alcuna correlazione positiva fra prezzo del medicinale, espresso come prezzo *ex-factory*, e durata della negoziazione, espressa sia come tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta” (A) che come tempo di negoziazione AIFA (B).

## Discussione

In questo lavoro abbiamo osservato che, nell’ambito dei medicinali che hanno ricevuto un’*EC approval* e che hanno successivamente completato la procedura di negoziazione di prezzo in Italia nel triennio 2021-2023, la durata della procedura è stata del tutto indipendente dal prezzo del farmaco. A nostra conoscenza, questo è il primo studio in cui sia stata valutata l’ipotesi che il prezzo del medicinale possa influenzare la durata della procedura di negoziazione.

Le nostre stime relative al tempo complessivo di negoziazione sono strettamente correlate con quelle calcolate

dall’*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA) (4). Quest’ultima, nella sua più recente *survey*, ha esaminato il periodo dal 2018 fino al 5 gennaio 2023 e ha definito il “*Time to availability*” come i giorni intercorsi fra la concessione dell’AIC europea e la data in cui il prodotto ha accesso alle liste di rimborsabilità (definizione corrispondente al nostro tempo “da-Gazzetta-a-Gazzetta”) (4). Secondo la *survey* EFPIA, il tempo medio di negoziazione in Italia è di 436 giorni (a fronte della media nell’EU di 517 giorni), e la mediana è di 425 giorni (a fronte della mediana europea di 442 giorni). È da notare che anche EFPIA registra per l’Italia un’ampia variabilità fra tempo minimo e massimo (anche maggiore rispetto alla nostra stima, poiché sono inclusi anni precedenti), ma questa sembra essere una caratteristica comune a molti Paesi europei, inclusi Germania, Francia e Spagna.

## Conclusioni

Facendo riferimento alla *performance* di AIFA nel periodo 2021-2023, nell’analisi delle possibili cause di prolungamento dei tempi nelle procedure di P&R, si può escludere con sicurezza che il prezzo (elevato) dei medicinali possa essere stato un fattore responsabile dell’allungamento dei tempi di negoziazione.

## Disclosures

**Conflict of interest:** RC and PT are employees of Intexo Società Benefit. DP and PN have no conflict of interest to declare.

**Financial support:** This study received no financial support.

**Authors contribution:** RC and PT provided and analyzed the data; DP analyzed the data; PN conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript; all Authors critically read and approved the draft.

## Bibliografia

1. Quotidiano sanità. Scienza e Farmaci. Riforma Aifa. Il decreto con il nuovo regolamento pubblicato in Gazzetta. Sarà in vigore dal 30 gennaio. [Online](#) (Accessed August 2024)
2. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, Lidonnici D, Ravasio R, Ronco V, Lanati E. Le tempistiche autorizzative di AIFA: un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020 Dec 14; 7: 109-114. [CrossRef](#)
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel quinquennio 2018-2022. [Online](#) (Accessed August 2024)
4. IQVIA. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. [Online](#) (Accessed August 2024)
5. Villa F, Di Filippo A, Pierantozzi A, Genazzani A, Addis A, Trifirò G, Cangini A, Tafuri G, Settesoldi D, Trotta F. Orphan Drug Prices and Epidemiology of Rare Diseases: A Cross-Sectional Study in Italy in the Years 2014-2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 17; 9: 820757. [CrossRef PubMed](#)

# What is needed to successfully implement the EU HTA Regulation enabling broad patient access in Europe

Iga Lipska<sup>1</sup>, Francois Meyer<sup>2</sup>, Pier-Luigi Canonico<sup>3</sup>, Herbert Altman<sup>4</sup>, Oriol Solà-Morales<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Health Policy Institute, Warsaw - Poland

<sup>2</sup>Independent Consultant, Paris - France

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Università Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>4</sup>Department of Market Access, Cencora, Munich - Germany

<sup>5</sup>Fundació HiTT, Barcelona - Spain

<sup>6</sup>Department of Basic Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona - Spain

## ABSTRACT

There has been a lot of discussion on the technical aspects of the soon to be implemented European Union's Health Technology Assessment (EU HTA) regulation. However, there has been limited discussion on the implementation aspects and the potential limitations from a policy perspective. In May 2024, a group of HTA experts with previous policy responsibilities met in Rome to propose some policy aspects to be considered.

As a result of the discussion, several proposals were made. Building mutual trust, improving collaboration and engaging all relevant stakeholders seems a must. Equally important are the communication aspects, and ensuring equal commitment by all parties, allocating the appropriate incentives at all levels. Finally, it is noted that the EU HTA regulation has to be seen from the perspective of a wider policy change within the large EU legal framework.

**Keywords:** EU HTA Regulation, HTA, Implementation policy

For patients in Europe, access to – and the availability of – innovative medicines vary widely across the different countries.

A longstanding issue across Europe, and the challenges related to access and affordability persist today. A recent report (1) from European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) shows that patients in one country can wait more than 6 times as long as patients in a neighboring country for medicines that received marketing authorization at the same time. Patients in Germany wait, on average, 126 days for a new product following marketing authorization. In Poland, the gap between authorization and availability balloons to 804 days – more than 2 years.

The European Union's Health Technology Assessment Regulation (2) (EU HTAR) regulation adopted in 2021 aims to improve the availability of innovative medicines across Europe. A key pillar of the HTA regulation is the Joint Clinical Assessment (JCA) process, which will introduce a new standardized, pan-EU framework that all member states will be asked to give “due consideration” to assess the clinical evidence and safety of newly submitted medicines or devices. The regulation, including the new framework, offers the potential to reduce redundant practices, increase the quality of the assessments, and

bring innovative medicines faster to more patients across Europe. And with it, more equity, more Europe.

Earlier this year, we decided to organize a Think Tank to address this specific topic and discuss what is needed to successfully implement such a new HTA Regulation in Europe. The main objective of the meeting was to discuss the expected process, raise warning signals if needed and provide policy recommendations for a successful implementation of a plan that is otherwise a challenging revolution in the EU pharmaceutical space. Think Tank members, all with previous policy responsibilities in their own countries and across Europe, were gathered to create a stable discussion group and steer some debate about the EU HTAR challenges and opportunities.

Discussing this potential, it became clear that such a vast undertaking also presents significant complexities to overcome and will require ongoing collaboration and communication to successfully navigate the new processes. As we approach the implementation of the first phase of the JCA process in January 2025, which will include Advanced Therapies and Medicinal Products (ATMPs) and oncology products, it's important that the European Commission deploys a robust communications plan to clearly convey expectations and next steps to all healthcare system stakeholders. At the same time, this communication plan should drive awareness of how the JCA supports the Commission's overarching strategy to spur pharmaceutical innovation in Europe and expedite access to innovative medicines. Learnings from this first phase will help to manage the process when it goes live for orphan drugs in January 2028 and for all drugs registered with the EMA by January 2030.

**Received:** October 23, 2024

**Accepted:** December 2, 2024

**Published online:** January 16, 2025

**Corresponding author:**

Oriol Solà-Morales

email: [osola@fhitt.org](mailto:osola@fhitt.org)



## Improving Stakeholder Engagement & Connectivity

It is expected, that the new JCA framework should help to reduce the timeline between regulatory approval and the initiation of a country's national drug appraisal – an important step in the broader effort to expedite patient access to new therapies. A more consistent clinical evaluation process could also lead to an overall reduction in decision-making time.

The phased implementation and transition to the JCA offers tremendous opportunities for collaboration – including the sharing of best practices – among stakeholders to ensure readiness for the new framework and to explore opportunities to improve the system.

In order for the European Commission to achieve its objective of creating more equitable access to medicines across Europe, we want to make the following success-critical recommendations:

- **Execute a thorough communication strategy:** Consistent communication is critical to eliminate questions and uncertainty around implementation, particularly as member states will need to manage two systems until full implementation in 2030. The benefits and efforts should be made clear to all stakeholders, generating enough incentives (financial and non-financial) to attract member states to the common purpose and/or deterring them from using JCA as a convenience tool. Equally important is communicating how the JCA framework aligns with the Commission's overarching strategy and complements other pieces of legislation. Best practice sharing and identification of improvement areas are key to fully leveraging the first phase, as well as a transparent tracking system ensuring a constructive debate with similar conclusions across Europe.
- **Engage healthcare system stakeholders:** All stakeholders, including patients and clinical experts, should be engaged and involved throughout the process. A constant feedback loop from a broad range of healthcare system stakeholders – especially the HTA network – will help to establish new methods and guide important process improvements proposed and accepted by the Coordination Group. In 2028, the EC will collect feedback from different healthcare systems and ask them to make suggestions for improvement. This is a great opportunity to optimize the process in a transparent way and reach the overall objectives for this centralized procedure.
- **Secure commitment from 27 EU member states:** All countries need to be committed to collaborate in the JCA process, build the necessary capabilities and equip the HTA with needed resources. While at this moment, we see some leading countries driving the efforts and leading the development of this new process and its requirements, we also anticipate that smaller and mid-size countries struggle to prepare well for this EU HTAR. Not only are resources already constrained, but also many local systems don't seem to be ready for optimal support of the centralized EU procedure. We hope very much that member states will support each other, especially in the beginning, ensuring that manufacturers have clarity about local requirements and the potential impact of a JCA report.

Together with the recommendations for a successful JCA implementation, we would also suggest policymakers build a more reliable and attractive HTA ecosystem by

- **Considering the new regulation as a starting point:** As several pieces of legislation come together, the EU should also provide a wider perspective on collaboration via Centres of Excellence or capacity sharing. A fundamental part of this is the consolidation of the European Health Data Space (EHDS); therefore, advancing how this interplays with the EU HTAR seems paramount.
- **Building common trust:** Part of the policy process relies on the capacity of Member States and their technical bodies to establish trust in other Member States (especially with those with less capabilities or more reluctant to fully engage with a transparent HTA system), sharing knowledge and experience. Defining and communicating in an appropriate manner progress (or the lack of it) will also depend on the capacity of all stakeholders to define some concise albeit efficient metrics to monitor progress.

The goals of the HTA regulation offer tremendous promise for patients across Europe, which not only remains after the USA, the [second largest market](#) in the world for pharmaceuticals but also a prime breed for innovation. But it's important that the final framework doesn't stifle innovation or result in a more complex, duplicative process that could potentially delay access to the therapies being developed today. One concern countries, as well as manufacturers, have raised is the challenge of connecting the JCA outcome with the local pricing and reimbursement process (3).

As we move closer to 2025, it's imperative that all healthcare system stakeholders and all 27 EU member states be strong partners in supporting a transparent and efficient process.

As an EU HTA Think Tank, we are ready to follow the communication process and expand the discussion to a broader audience to support establishing a transparent and successful implementation of this new EU HTAR.

## Disclosures

**Conflict of interest:** None of the participants declares any conflict of interest.

FM, IL, and PL-C received participation fees for attending the meeting.

**Financial support:** The meeting was organized and sponsored by Cencora and Fundació HiTT.

**Author contributions:** All authors contributed equally and made contributions to the initial version of the manuscript and the final version.

**Data Availability Statement:** No data were used in this manuscript.

## References

1. IQVIA. EFPIA Patient WAIT Indicator. 2024. [Online](#) (Accessed October 2024)
2. European Commission. Q&A: Adoption of Regulation on Health Technology Assessment. [Online](#) (Accessed October 2024)
3. Schuster V. EU HTA Regulation and Joint Clinical Assessment—Threat or opportunity? J Mark Access Health Policy. 2024; 12(2):100-104. [CrossRef PubMed](#)



# Value contribution of leniolisib in the Treatment of Activated PI3K $\delta$ syndrome (APDS) in Spain using Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)

María Reyes Abad<sup>1</sup>, Carmen Alerany<sup>2</sup>, Luis Ignacio González<sup>3</sup>, Olaf Neth<sup>4</sup>, Concepción Payares-Herrera<sup>5</sup>, Carlos Rodríguez-Gallego<sup>6</sup>, Jose Luis Trillo<sup>7</sup>, Kirsten H. Herrmann<sup>8</sup>, Raquel Figueiredo<sup>9</sup>, Alicia Gil<sup>10</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>Immunodeficiencias Unit H.U. 12 de Octubre, Madrid - Spain

<sup>4</sup>Paediatric Infectious Diseases, Rheumatology and Immunology Unit H.U. Virgen del Rocío, Seville - Spain

<sup>5</sup>Clinical Pharmacology Department H.U. Puerta del Hierro, Majadahonda (Madrid) -Spain

<sup>6</sup>Department of Immunology, University Hospital of Gran Canaria Dr Negrin, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; Department of Medical and Surgical Sciences, School of Medicine, University of Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; Department of Clinical Sciences, University Fernando Pessoa Canarias, Las Palmas de Gran Canaria - Spain

<sup>7</sup>Clinical Department of Malvarrosa, Valencia - Spain

<sup>8,9</sup>Pharming Technologies B.V., Leiden - The Netherlands

<sup>10</sup>Omakase Consulting S.L., Barcelona - Spain

## ABSTRACT

**Background:** Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K)  $\delta$  Syndrome (APDS) is an ultra-rare, potentially life-threatening disease that lacks approved treatments in Spain. This study aimed to apply Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) to assess the value of the first pharmacological treatment for APDS in Spain.

**Methods:** A multidisciplinary group of 8 experts evaluated the selective PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib against Standard of Care (SoC). An MCDA framework tailored for Orphan Drugs (ODs), consisting of 5 comparative and 2 quantitative non-comparative criteria, was used. Re-scoring followed a group discussion.

**Results:** Leniolisib scored higher than SoC in all criteria, including efficacy and safety. It was deemed highly valuable as the first disease-modifying treatment, with a positive therapeutic impact and potential to improve patients' quality of life. Additionally, leniolisib may lead to cost savings. The supporting data was considered of high quality.

**Conclusion:** Based on MCDA methodology and stakeholder experience in APDS management, leniolisib is seen as a value-added treatment option compared to SoC in Spain.

**Keywords:** Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K)  $\delta$  Syndrome (APDS), Decision-making, Multi-criteria Decision Analysis (MCDA), Ultra-rare disease, leniolisib

## Introduction

Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome (APDS) is a hereditary (autosomal dominant) ultra-rare disease, with an estimated prevalence of less than 1 per million worldwide (1–5). The disease was first described in 2013 with

scarce published evidence available, as well as lack of guidelines to guide and harmonize clinical practice.

Multi-criteria decision analysis (MCDA) is an application of analytical methods capable of explicitly, objectively, systematically, and weighted consideration of various factors, using multiple criteria for decision-making. The aim is to obtain the overall value of the drug in an orderly, objective, pragmatic, and transparent manner (6,7).

Reflective MCDA methodology has been recently used to determine key value drivers in the treatment of APDS in Spain, providing a standardized MCDA framework to aid stakeholders in assessing the value contribution of any treatment directed to these patients (8).

The experts considered APDS to be a severe disease, linked to increased mortality risk, with high unmet needs, including scarcity of guidelines or protocols to guide disease

Received: July 9, 2024

Accepted: January 2, 2024

Published online: January 27, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Alicia Gil

email: [agil@omakaseconsulting.com](mailto:agil@omakaseconsulting.com)



management and the scarcity of disease-modifying treatments (9,10), limiting pharmacological therapeutic options currently available for symptomatic relief of immune deficiency and immune dysregulation-related symptoms treatments (9,11). Therapy is established on a patient-by-patient basis according to clinical symptomatology and includes antimicrobials, Immunoglobulin Replacement Therapy (IGRT) and off-label immunosuppressants and immunomodulators (i.e. corticosteroids, rituximab or sirolimus). To date, Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) represents the only potentially curative treatment; however, in a recently published cohort by the ESID registry, only 17% of the patients underwent HSCT treatments (9). Clinical evidence (including long-term efficacy) is limited, and the most appropriate HSCT approach for APDS patients has not yet been fully defined. The study identified that current treatments present limited efficacy and relevant safety and tolerability issues that can lead to treatment discontinuation. The quality of evidence supporting current SoC was identified as another relevant gap, as available data are based on clinical experience and not on formal regulatory or published evidence. This was also reflected in the therapeutic impact criterion, which was considered moderate as resulting clinical outcomes were considered suboptimal.

APDS has been described as a high-cost disease, including pharmacological costs due to the use of combined therapies (including immunoglobulin replacement and hematopoietic stem-cell transplant), meaningful direct medical costs (high use of healthcare resources related to hospitalizations and management of complications) and indirect costs (burden assumed by patients and caregivers derived from recurrent hospital visits or disease complications, study and work absence, loss of productivity).

Current understanding of the etiopathogenesis of APDS supports the potential use of targeted therapy in the form of selective PI3Kδ inhibitors (8). Leniolisib (Pharming NV, Netherlands) is an oral, PI3Kδ selective inhibitor that specifically targets the causative factor resulting in the pathogenesis of the disease (12), addressing both immunodeficiency and immune dysregulation by restoring signaling homeostasis, normalizing immunophenotypes and reducing lymphoproliferation (12,13).

Leniolisib would represent the first approved therapy addressing the underlying cause of APDS and potentially modifying the long-term course of the disease (12–15). Leniolisib has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of adult and pediatric (12 years of age and older) APDS patients (16), and it is currently undergoing evaluation by the European Medicines Agency (EMA) (17).

The aim of this study was to determine the relative value contribution of leniolisib in the treatment of APDS compared with SoC in Spain using a reflective MCDA-based methodology.

Methods

Study design and Evidence matrix development

The study was conducted between November 2023 and March 2024. It was designed following good MCDA

methodological practices (18,19) and steps: 1. Defining the decision problem, 2. Selecting and structuring criteria, 3. Measuring performance, 4. Scoring alternatives, 5. Weighting criteria, 6. Calculating aggregate scores, 7. Dealing with uncertainty, 8. Reporting and examining of findings.

The OD-MCDA evidence matrix is a value determination framework incorporating criteria and attributes adapted to the particularities of the ODs and reflecting the decision-makers’ objectives and concerns, the selection of alternatives, and the obtention of evidence for the results of the alternatives for the selected criteria (Supplementary material) (20). The scoring is the assessment of the performance of treatment options against the identified criteria (20).

The process of assigning relative importance to each criterion in the MCDA matrix is called weighting. Experts’ appraisal requires the obtention of an indicator of added value from the combination of scores and weights. The criteria weighting step was excluded from the exercise and the well-established weighting by 98 evaluators and decision-makers from national and international organizations was used (21).

The OD MCDA framework used in this study is a specific evaluation framework developed from the EVIDEM framework (22) and validated by Spanish stakeholders involved in the evaluation of ODs and decision-making at the national, regional, and hospital levels (23). Since leniolisib had no price established in Spain at the time of the study, the pharmacological cost criterion was excluded from the framework. The non-comparative impact of the disease domain and the contextual criteria were also excluded since they had been previously scored in the previous APDS MCDA study (8).

The final MCDA framework used in this study consists of 4 domains, as shown in Table 1: Outcomes of intervention (3 criteria), type of benefit of intervention (1 criterion), economic consequences of intervention (2 criteria), and knowledge of intervention (1 criterion).

TABLE 1 - Criteria evaluated in the study (according to the OD-specific MCDA framework). (20)

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| Quantitative criteria                                       |
| Domain – Outcomes of intervention:                          |
| • Efficacy/Effectiveness                                    |
| • Safety/Tolerability                                       |
| • Patient-perceived health/patient-reported outcomes (PROs) |
| Domain - Type of benefit of intervention:                   |
| • Type of therapeutic benefit                               |
| Domain – Economic consequences of intervention:             |
| • Other medical costs                                       |
| • Non-medical costs                                         |
| Domain – Knowledge of intervention:                         |
| • Quality of evidence                                       |

The “Non-comparative criteria” scoring scale ranged from 0 to 5 (where 0 is the worst possible score and 5 is the best). Comparative criteria (efficacy/effectiveness, safety/tolerability, Patient Reported Outcomes (PROs), and economic) were scored on a scale ranging from –5 (leniolisib much worse

compared to SoC) to +5 (leniolisib much better than SoC). Contextual criteria were scored using a three-point qualitative scale: positive, neutral, or negative. Reflections behind experts' scores were collected in a qualitative manner.

### Comparator selection

The relative value contribution of leniolisib was determined compared to the SoC. The therapeutic approach is individualized per patient and heterogeneous across centers, without an established, single reference SoC reported in the literature. Hence the SoC definition used in the clinical development program of leniolisib was used (24), including: immunoglobulins and immunomodulators (sirolimus, rituximab).

### Literature review and matrix evidence development

A comprehensive literature review was performed in November 2023 according to a protocol with inclusion and exclusion criteria and according to the information needed to fill the MCDA matrix. Articles identified through the search were screened by title and abstract. Those articles that did not meet inclusion criteria were excluded. A full-text assessment was performed with those remaining (Fig. 1).

Published evidence was searched using the biomedical databases MEDLINE, Cochrane, and MEDES, and included languages were English and Spanish. It was complemented using

grey literature sources such as Google Scholar, patient association websites, and available documents from official sources (e.g., EMA) Scientific Societies and Patient Associations web pages. No date restrictions were applied.

The information extracted from the literature review was used to populate the MCDA matrix.

### Expert panel design

The study was carried out through a multidisciplinary group of 8 experts (2 pediatric and 1 adult immunologist, 3 hospital pharmacists, 1 clinical pharmacology physician, and 1 ex-regional payer) from 6 different regions and 8 hospitals with the objective of collecting a wide range of perspectives. The experts are nationally recognized for their broad experience in the management of APDS and/or decision-making in Spain.

Experts received training on MCDA methodology being instructed to score each criterion individually, based on the information presented in the evidence matrix and their own experience and perspective.

### Data analysis

Both initial and final value scores (before and after group discussion, respectively) and their relevant rationales were collected individually from each participant, transferred to a

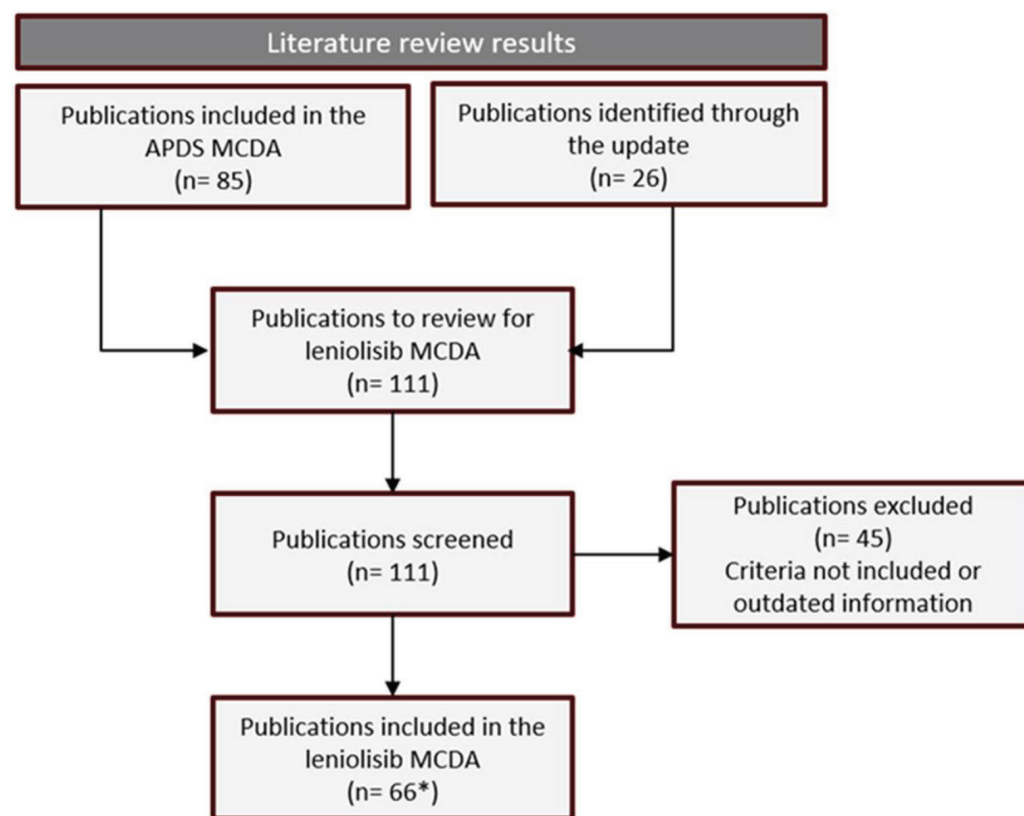


**FIGURE 1** - Flowchart of the literature review.

\*71 total references were used in the MCDA matrix, the difference is due to Pharming data on file references.

common database, and analyzed using Microsoft Excel software. For each quantitative criterion, the mean, Standard Deviation (SD), and the range of minimum and maximum scores were calculated. Comments and reflections on participants' scores were analyzed and discussed in a qualitative manner. Results are shown as a percentage of experts who would consider that the drug would have a negative, neutral, or positive impact, according to each contextual criterion definition.

Results

Quantitative criteria scoring

Results of the quantitative criteria scoring are shown in Figure 2 (comparative criteria) and Figure 3 (non-comparative). Leniolisib obtained positive and higher mean scores than SoC in all criteria. "Efficacy/effectiveness" achieved the highest score and with a high degree of concordance ( $3.9 \pm 0.4$ ).

"Safety/tolerability" was considered positive although with low concordance ( $2.5 \pm 1.4$ ). "PROs" was also scored positively with a low level of concordance ( $2.1 \pm 1.1$ ). Leniolisib achieved a high score for "Other medical costs" with a moderate level of concordance among experts ( $3.3 \pm 0.7$ ) and "Non-medical (indirect) costs" also received a high score with a moderate level of concordance ( $3.3 \pm 0.7$ ).

Regarding the quantitative non-comparative criteria, "Type of therapeutic impact" was considered positive with a moderate level of concordance ( $3.3 \pm 0.7$ ) and "Quality of evidence" achieved a high score with a low level of concordance ( $3.8 \pm 1.0$ ).

Analyzing the results considering the different expert profiles, and although scoring was very similar across participants, some differences can be observed in the appreciation of the value contribution between clinicians and evaluators, as shown in Figure 4. The main differences in scoring were observed in the following criteria: "Safety/tolerability"

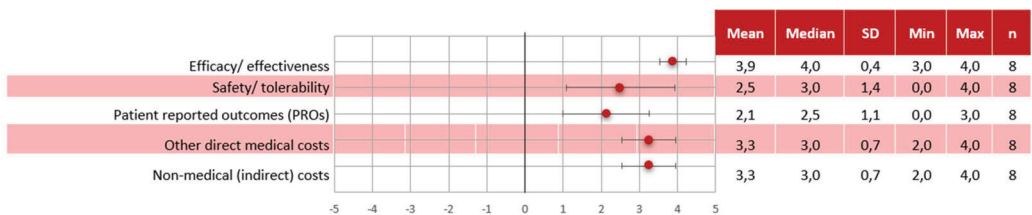


FIGURE 2 - Scoring results – Quantitative comparative criteria.

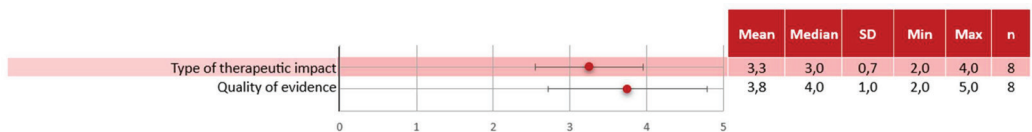


FIGURE 3 - Scoring results – Qualitative non-comparative criteria.

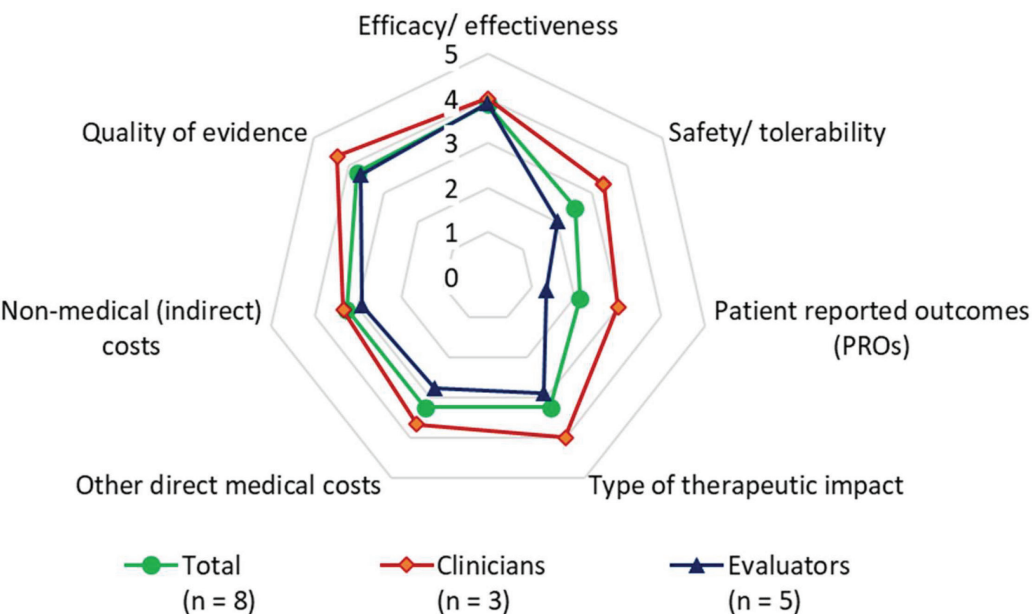


FIGURE 4 - Value contribution of leniolisib by expert profile.

received higher score from the clinicians (3.3) than from the evaluators (2.0); “PROs” received higher scoring from clinicians (3.0) than from evaluators (1.3); “Type of therapeutic impact” received a higher score from clinicians (4.0) than from evaluators (2.9); “Other medical costs” was scored higher by clinicians (3.7) than by evaluators (2.8).

### **Replicability and consistency (re-scoring)**

The results of the analysis of the scores before and after the rescoring exercise showed no statistically significant differences between the initial scoring and the rescoring results. After rescoring, the average score of four criteria increased slightly: “Efficacy/effectiveness” (+0.3), “Other direct medical costs” (+0.2), “Non-medical indirect costs” (+0.2), and “PROs” (+0.1). Average score decreased (-0.1) slightly for the “Quality of evidence and grade of recommendation” criterion.

### **Discussion**

To our knowledge, this is the first MCDA that estimates the value of a treatment for APDS in Spain based on an APDS MCDA value previously published.

The results suggest that leniolisib, the first treatment for APDS currently undergoing European regulatory review and already approved by the FDA is perceived by all stakeholders as a higher-value treatment when compared with SoC. Experts particularly valued the differential mechanism of action of leniolisib, inhibiting the production of phosphatidylinositol-3-4-5-trisphosphate (PIP3). PIP3 serves as an important cellular messenger specifically activating Akt (via PDK1) and regulates a multitude of cell functions such as proliferation, differentiation, cytokine production, cell survival, angiogenesis, and metabolism. Its mechanism of action confers leniolisib the potential to act as a disease-modifier, positively impacting the two key aspects of APDS: immune dysfunction and immune dysregulation.

Leniolisib scored higher than SoC in all criteria. The highest scoring criteria (score over 3) was “efficacy/effectiveness” due to the disease-modifying effect and the results observed during clinical development. The second highest scoring criteria was “Quality of evidence” given that the evidence available for leniolisib includes three clinical trials (one of which is triple-blinded, randomized, placebo-controlled) and an Open-Label Extension (OLE) study, which is rare in ODs, usually associated with lower levels of evidence. Both aspects were identified as important in the APDS MCDA study (8). The cost-related criteria (“Other direct medical costs” and “Non-medical indirect costs”) also received a high score, mainly because the clinical effect of leniolisib observed could reduce the use of resources extrapolated from the efficacy data. For example, since there would be a higher control of the disease, fewer hospitalizations and/or reduction of hospitalization days due to disease complications would be expected, including both hospital wards and intensive care units. Furthermore, a positive impact on sick leaves or travel expenses should also be expected from the patient/caregiver side. Some experts expressed that, despite reasonable extrapolation of the available efficacy data, this impact should be demonstrated in real clinical practice. Finally, the

type of therapeutic impact was also highly scored by the experts, as leniolisib’s mechanism of action has the potential to modify the course of the disease, identified as an important unmet need in APDS.

“Safety/tolerability” received a lower score despite being scored in favour of leniolisib, mainly as the pivotal study duration was deemed limited by the experts to draw final conclusions. On the other hand, experts valued that there were no discontinuations related to leniolisib, which can be a relevant factor when treating a chronic disease. “Patient reported outcomes (PROs)” also received a lower score as experts considered that the evidence available was limited, but improvements were observed.

Although the study did not have the power to measure variations across different stakeholders’ profiles, differences in the scoring of some of the criteria might be explained by: “Safety/tolerability” reflecting that clinicians are more familiar with the management of adverse events derived from current SoC and felt more comfortable handling the uncertainty of leniolisib’s long term safety profile; “PROs” since physicians based their assessments of impact of therapies on quality of life as the direct observation and contact with the patient helps them to identify and understand the impact of treatments in quality of life beyond results from specific questionnaires; “Type of therapeutic impact” since clinicians valued the differential mechanism of action of leniolisib, suggesting a normalization effect on the immune system alterations observed while evaluators/pharmacists expected longer-term data and hard endpoints to prove this effect; and “Other medical costs” linked to the real-life experience from clinicians on impact on direct medical resources (material, human resources, time) involved in managing APDS patients and derived from an insufficient disease control with current SoC and the extrapolation of the available efficacy data of the anticipated impact of leniolisib, based on its clinical profile.

The comparative (pharmacological) cost of the intervention criterion was not included in the study because at the time of its performance, leniolisib had not yet achieved neither regulatory approval nor pricing and reimbursement approval in Spain.

The experts noted that the exercise was useful and interesting, and that the exchange of opinions and reflections shared during group discussion enriched analysis and individual assessments. Despite the multidisciplinary debate, some differences among stakeholders persisted due to personal perceptions and experiences and inherent aspects of each role. This highlights the importance of a multidisciplinary panel of experts in these types of studies to anticipate and understand how far or close they are in recognizing added value for each criterion, based on the same evidence and from their individual perspectives, as it occurs in real-life evaluation committees.

MCDA methodology is increasingly being used in the context of appraising ODs (25,26) in Spain. It is used at regional (22,23) and hospital level (27–29).

This study is not exempt from some limitations, for example, the size of the expert panel could be considered small. However, it is in line with other MCDA studies published (27,30–33) and, in some cases, it is bigger than some drug

evaluation committees. Most of the experts participating in this study were also involved in the previous APDS-specific MCDA study conducted (8). This adds value to the coherence and consistency of the results obtained and granted that the experts had knowledge of the disease and the MCDA methodology. Another limitation of this study is that the OLE study is currently ongoing and final results are not available yet. The evaluation was based on the first OLE results data cut evaluation (34) and, although the experts considered that despite the limitation, the data trends observed in the pivotal trial were sufficient to perform an initial evaluation, further analysis could be interesting once the regulatory process is complete, and all the clinical and economic data become available. Establishing the relative value contribution of a new treatment for an ultra-rare disease and the decision to incorporate it in formularies what usually represents a challenge for healthcare systems. It must follow a holistic evaluation of the value provided, not limited to the traditional criteria of efficacy, safety, and cost, and reflecting the diverse perspectives of key stakeholders (18,19). The particularities of the clinical development of ODs and its epidemiologic, clinical and socioeconomic characteristics mean that there is greater uncertainty than in other, more prevalent therapeutic areas. International bodies and HTAs (35–37) have recognized it is advisable to establish a complementary evaluation system such as MCDA to complement existing ones and facilitate decision-making.

Defining first what represents value in a rare/ultra-rare disease such as APDS is critical before product appraisal is performed. This work complements and should be read in conjunction with previous work using MCDA methodology, determining first what represents value in APDS from the perspective of different key stakeholders in Spain (8), providing a disease-specific value framework against which current evaluation of the relative value contribution of leniolisib versus SoC could be determined. This study, by addressing multiple dimensions of value added by leniolisib versus SoC, can contribute to providing comprehensive, structured, and contextually relevant information to inform HTA and reimbursement decisions for the product, when available, in Spain.

## Conclusion

To our knowledge, this is the first study to apply MCDA methodology to determine the value contribution of a treatment option for APDS in Spain. The findings of this study suggest that a robust, representative, and multidisciplinary sample of stakeholders in Spain perceived leniolisib as superior to SoC in all value criteria. The application of reflective MCDA methodology not only allows understanding the value perception of a new treatment in a holistic way taking into account a broad spectrum of value attributes and relative to available treatment alternatives, but also supports informed decision-making on the selection of the most appropriate therapy for these patients.

## Disclosures

**Conflict of interest:** RA, CA, LIG, AH, ON, CP, CR-G, and JLT have received honoraria from Pharming for their participation in this

study. KHH and RF are employees of Pharming. AG is an employee of Omakase Consulting, which received funding from Pharming for the development and performance of this study and the elaboration of the manuscript. None of the authors have received honoraria for the review of the manuscript.

**Funding:** This study was sponsored by Pharming Technologies B.V., Leiden, The Netherlands.

**Authors contributions:** AG participated in the conception and design of the study, evidence generation and data analyzes and interpretation and meetings moderation. AG has drafted the manuscript. RA, CA, LIG, AH, ON, CP, CR-G, and JLT performed the scores and evaluation of leniolisib. KHH and RF analyzed the data. All co-authors have reviewed and approved the manuscript.

## References

- Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. 2014;342(6160):866–71. [PubMed](#)
- Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2014;15(1):88-97. [CrossRef PubMed](#)
- Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med.* 2014;211(13):2537-2547. [CrossRef PubMed](#)
- Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest.* 2014;124(9):3923-3928. [CrossRef PubMed](#)
- Orphanet: Síndrome de PI3K delta activado. [Online](#) (Accessed July 2024)
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, et al. 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](#)
- Frazão TDC, Camilo DGG, Cabral ELS, Souza RP. *Multicriteria decision analysis (MCDA) in health care: A systematic review of the main characteristics and methodological steps.* Vol 18. BMC Medical Informatics and Decision Making. BioMed Central Ltd; 2018. [PubMed](#)
- Abad MR, Alerany C, Alsina L, et al. Determining value in the treatment of activated PI3K $\delta$  syndrome in Spain: a multicriteria decision analysis from the perspective of key stakeholders. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11(1):124-130. [CrossRef PubMed](#)
- 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. [CrossRef PubMed](#)
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity.* 2018;48(2):202-213. [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](#)
- Hoegenauer K, Soldermann N, Zécri F, et al. Discovery of CDZ173 (Leniolisib), Representing a Structurally Novel Class of PI3K Delta-Selective Inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2017;8(9):975-980. [CrossRef PubMed](#)



13. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective “activated PI3K $\delta$  syndrome”-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017;130(21):2307-2316. [CrossRef PubMed](#)
14. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*. 2017;170(4):605-635. [CrossRef PubMed](#)
15. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):317-330. [CrossRef PubMed](#)
16. Food and Drug Administration. Leniolisib prescribing information. [Online](#) (Accessed July 2024)
17. European Medicines Agency (EMA). [Online](#) (Accessed July 2024)
18. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al; ISPOR Task Force. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making —Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016;19(2):125-137. [CrossRef PubMed](#)
19. 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 Health*. 2016;19(1):1-13. [CrossRef PubMed](#)
20. 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. Vol. 7. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2019;7(7-8):363-372. [CrossRef](#)
21. Badia X, Calleja M, Mirco A, et al. HT6 – DO SPAIN AND PORTUGAL EVALUATORS AND DECISION MAKERS GIVE THE SAME IMPORTANCE TO EVALUATION CRITERIA OF INNOVATIVE MEDICINES? *Value Health*. 2018;21:S9. [CrossRef](#)
22. Gilabert-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. Accessed December 18, 2023. [CrossRef PubMed](#)
23. Gasol M, Paco N, Guarga L, et al. Early Access to Medicines: Use of Multicriteria Decision Analysis (MCDA) as a Decision Tool in Catalonia (Spain). *J Clin Med*. 2022;11(5):1353. Accessed December 18, 2023. [CrossRef PubMed](#)
24. Rao VK, Webster S, Šedivá A, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib for activated PI3K $\delta$  syndrome. *Blood*. 2023;141(9):971-983. [CrossRef PubMed](#)
25. Gil-Nagel A, Falip M, Sánchez-Carpintero R, et al. The contribution of fenfluramine to the treatment of Dravet syndrome in Spain through Multi-Criteria Decision Analysis. *Epilepsy Behav*. 2022;132:108711. [CrossRef PubMed](#)
26. Abad M, González-Meneses A, Gras E, et al. HTA130 Value Contribution of Olipudase Alfa Therapy for the Treatment of Non-Central Nervous System Manifestations of Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD) by Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Value Health*. 2022;25(12):S321-S322. Accessed February 16, 2023. [CrossRef](#)
27. Roldán UB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, et al. MULTI-CRITERIA DECISION ANALYSIS AS A DECISION-SUPPORT TOOL FOR DRUG EVALUATION: A PILOT STUDY IN A PHARMACY AND THERAPEUTICS COMMITTEE SETTING. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(5):519-526. Accessed April 29, 2024. [CrossRef PubMed](#)
28. ORPHAR-SEFH. Manual para el desarrollo de un informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo ORPHAR-SEFH usando metodología de Análisis de Decisión Multicriterio. 2020. [Online](#) (Accessed July 2024)
29. Orpha-SEFH. Plan\_Estrategico\_OrPhar-SEFH\_2024-2027. [Online](#) (Accessed July 2024)
30. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, et al. Determining the value contribution of emicizumab (Hemlibra®) for the prophylaxis of haemophilia A with inhibitors in Spain by multi-criteria decision analysis. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2019;6(1):1-8. [CrossRef](#)
31. Domingo C, Fernandez M, Garin N, et al. Determining What Represents Value in the Treatment of Refractory or Unexplained Chronic Cough from the Perspective of Key Stakeholders in Spain Using Multi-Criteria Decision Analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023;21(1):119-130. [CrossRef PubMed](#)
32. Villanueva V, Carreño M, Gil-Nagel A, et al. Identifying key unmet needs and value drivers in the treatment of focal-onset seizures (FOS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) in Spain through Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Epilepsy Behav*. 2021;122:108222. Accessed February 16, 2023. [CrossRef PubMed](#)
33. Taxonera C, Sala F, Martín I, et al. Determinación de la contribución de valor de filgotinib para el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave mediante el análisis de decisión multicriterio (MCDA). *Economía de la Salud*. 2023;18(Jul):18. [CrossRef](#)
34. Rao VK, Kulm E, Šedivá A, et al. Interim analysis: open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;0(0). [PubMed](#)
35. Medicines Agency E. Revision 1 Human Medicines Development and Evaluation Benefit-risk methodology project Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes Report by the EMA Benefit-Risk Methodology Project Team. 2012. [Online](#) (Accessed July 2024)
36. Health Organization Regional Office for Europe W. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. 2015. [Online](#) (Accessed July 2024)
37. Thokala P. 2011. Multiple criteria decision analysis (MCDA). REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. [Online](#) (Accessed July 2024)

# Economic and clinical burden associated with respiratory syncytial virus and impact of universal immunization with nirsevimab in Italy

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Barbara Muzii<sup>2</sup>, Samira Soudani<sup>3</sup>, Alexia Kieffer<sup>3</sup>, Matthieu Beuvelet<sup>3</sup>, Elena Bozzola<sup>4</sup>, Fabio Midulla<sup>5</sup>, Eugenio Baraldi<sup>6</sup>, Paolo Bonanni<sup>7</sup>, Sara Boccalini<sup>7</sup>, Luigi Orfeo<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centre for Economics and International Studies-Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>2</sup>Sanofi, Rome - Italy

<sup>3</sup>Sanofi, Lyon - France

<sup>4</sup>IRCCS Bambino Gesù Children Hospital, Rome - Italy

<sup>5</sup>Department of Maternal Science, Paediatric Emergency Service, Sapienza University of Rome, Rome - Italy

<sup>6</sup>Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Institute of Pediatric Research "Città della Speranza", Padova - Italy

<sup>7</sup>Department of Health Sciences, University of Florence, Florence - Italy

<sup>8</sup>Neonatal Intensive Care Unit, "Isola Tiberina Hospital - Gemelli Isola", Rome - Italy

## ABSTRACT

**Objectives:** To describe the seasonal respiratory syncytial virus (RSV) burden in Italy considering the current prophylaxis strategy with palivizumab recommended only for high-risk infants (representing only 4.4% of an estimated birth cohort) and to evaluate the potential benefits of a new prophylaxis strategy targeting all infants with nirsevimab.

**Methods:** A static decision analytic model previously used in the US was adapted to evaluate the RSV-related health and cost outcomes associated with nirsevimab versus standard of care (SoC) for the prevention of RSV medically attended lower respiratory tract infections (RSV-MA-LRTIs). Monthly probabilities of RSV infections, health events, mortality, and complications associated with RSV infections were obtained from the literature. Costs associated with each event were obtained using the available literature and through real-world data analysis of National Hospital Discharge Records.

**Results:** For one RSV season, in the current SoC, the model estimated 216,100 RSV-MA-LRTIs, 15,121 associated complications, and 16 RSV-deaths—corresponding to an economic burden of approximately €50.5 million related to RSV-MA-LRTIs management, €10.9 million associated with potential complications due to RSV and €3 million in lost productivity due to RSV-deaths. Nirsevimab is expected to prevent 100,208 RSV-MA-LRTIs, 6,969 complications, and 6 deaths due to RSV infections, corresponding to an economic saving of about €23.3, €5, and €1.2 million, respectively.

**Conclusion:** Nirsevimab is a new prophylaxis strategy that helps to protect all infants against RSV disease and could substantially reduce the clinical and economic burden of RSV in Italy in infants experiencing their first RSV season.

**Keywords:** Cost of Illness, Prevention strategy, Respiratory syncytial virus, Universal immunization

## Introduction

Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the global leading causes of respiratory infections during childhood, and it is associated with a high level of morbidity and mortality.

RSV has been estimated to be the first cause of hospitalization and death among respiratory infections in children aged ≤1 year (1-3). Age below one year and birth before or during the endemic season are among the main risk factors for RSV infections (4). Additional risk factors are prematurity and the presence of comorbidities, such as congenital heart disease, chronic respiratory diseases, and immunodeficiency (5,6). However, most of the burden of disease occurs in healthy full-term infants. In fact, as confirmed by recent national studies, at least 87% of infants hospitalized for RSV did not present underlying morbidities and were born at term or late preterm (>34 weeks gestational age—wGA) (7). Even >90% of infants with lower respiratory tract infection (LRTI) visited by

Received: June 27, 2024

Accepted: January 11, 2025

Published online: January 29, 2025

### Corresponding Author:

Andrea Marcellusi

email: [andrea.marcellusi@uniroma2.it](mailto:andrea.marcellusi@uniroma2.it)



family pediatricians were full-term born or otherwise healthy (8). RSV infections are also associated with high hospitalization costs (9); a recent national study included children aged 1 month to 1 year admitted to IRCCS Bambino Gesù Children Hospital in Rome has estimated that hospitalization for bronchiolitis caused by RSV is associated with a higher mean cost per patient (€ 5,753.4 ± € 2,041.6) compared to hospitalization for bronchiolitis caused by etiologies that differ from RSV (€ 5,395.2 ± € 2,040.9) ( $p = 0.04$ ) (10). Currently, the only prophylaxis available at the national level is palivizumab, recommended for infants with a higher risk of severe RSV-associated LRTIs [infants of  $\leq 35$  wGa and with age below 6 months at the beginning of the RSV season, infants with age  $< 2$  years who have been treated for bronchopulmonary dysplasia in the last 6 months and infants with age  $< 2$  years with hemodynamically significant congenital cardiac disease (11)]. For late preterm and term infants ( $> 35$  weeks gestational age), there is no prophylaxis option officially recommended or approved in Italy.

In the United States, a decision analytic model developed to track the US birth cohort during its first RSV season estimated that an all-infant immunization strategy with nirsevimab against RSV infections could significantly reduce the number of RSV cases, hospitalizations and costs related to RSV (12). This study aimed to describe the seasonal RSV epidemiological and economic burden in Italy in terms of health events and associated costs considering the current prophylaxis strategy (only palivizumab eligible infants) compared with an alternative scenario where a universal immunization strategy with nirsevimab is adopted.

## Methods

A static decision analytic model previously published from the US perspective was adapted to evaluate the health and cost outcomes associated with nirsevimab introduction versus standard of care (SoC) for the prevention of RSV medically attended lower respiratory tract infections (RSV-MA-LRTIs). The time horizon was the first RSV season (5 months) for all health events associated with RSV-MA-LRTIs except for premature deaths, which were considered lifetime and for the risk of developing long-term complications, recurrent wheezing, and asthma, which were considered up to 3 and 18 years of age respectively. The time horizon of a season was selected to capture the resources and related costs associated with RSV infection, considering the typical duration of the infection period.

The cohort of newborns in Italy in 2023 (395,348 infants) (13) was divided into two subpopulations to account for the differential risks of RSV-MA-LRTI. The subpopulations were defined as following: (1) palivizumab-eligible infants, representing preterm newborns  $\leq 35$  weeks gestational age (wGA) or infants with congenital heart or chronic lung disease (14); (2) late preterm and term infants, representing newborns with  $> 35$  wGA. The preterm infants' proportion ( $\leq 35$  weeks wGA) was estimated at 3.9% of the birth cohort based on the CeDAP (Certificato di assistenza al parto—Certificate of Birth Attendance) report of the Ministry of Health published in 2021 (15), while the proportion of infants with congenital

heart or chronic lung disease was estimated considering the prevalence of bronchopulmonary dysplasia [1-5/10,000, from ORPHANET (16)] and the prevalence of congenital heart disease (5-10/1,000 live births, from Italian Society of Pediatrics [SIP]) (17). Hence, the proportion of palivizumab-eligible infants equal to 4.4%; this proportion was also confirmed by Italian clinicians involved in the study (Table 1).

The two subpopulations were followed through the model during the first endemic RSV season. In line with the work of Barbati et al. 2020 (7) and supported by clinicians' opinions, the model considered that the epidemic season of RSV starts in late autumn (November), a peak in winter (January), and has a variable end in early spring (April).

The seasonal immunization with nirsevimab consisted of a single administration occurring at the beginning or during the epidemic season, respectively, for infants born out or during the RSV season. Seasonal immunization with palivizumab was considered a monthly administration during the entire epidemic season, meaning 5 doses for those born before the season and a variable number of doses for those born during the season, depending on the date of birth. The model compared the current immunization strategy with palivizumab indicated only in infants with a higher risk of severe RSV-associated LRTIs, with the new immunization strategy using nirsevimab protecting all infants against RSV considering different coverage rates based on immunization strategy and subpopulations. For the SoC, the coverage rate was assumed equal to 75% based on reported sales of palivizumab for the season 2022-2023 and considering an average of 4.2 doses per immunized infant, while the immunization strategy with nirsevimab, for palivizumab-eligible infants was assumed equal to palivizumab (conservative assumption related to the likely better compliance for nirsevimab can be expected), while for late preterm and term infants was assumed a coverage rate equal to 60% (Table 1). The impact of each immunization strategy in terms of health events and costs was based on coverage rate on efficacy, the latter defining a reduction of RSV-MA-LRTIs.

The efficacy of nirsevimab was obtained from the pooled analysis of phase III (MELODY) and phase 2b clinical trials (18); since within the clinical trials it was also demonstrated that pharmacokinetic data from the phase II-III MEDLEY study (19) support the extrapolation of the estimated efficacy for preterm and term infants to infants eligible for palivizumab (18), the same efficacy was also applied to the palivizumab-eligible infants (Table 1), considering a non-inferiority in terms of protection against RSV MA-LRTIs for nirsevimab versus palivizumab (19).

The efficacy of palivizumab was obtained from a meta-analysis conducted to evaluate the efficacy and safety of palivizumab compared to placebo (20) (Table 1).

Based on clinical and pharmacokinetic data, and as reported in the summary of product characteristics, the duration of protection offered by nirsevimab is at least 5 months, and this duration of efficacy was also assumed in the model. Monthly per-patient risks of RSV-event were obtained from the literature (7,21-26) and were validated by clinicians involved in the analysis. The number of RSV health events for each month of age was calculated considering the seasonality of

births [ISTAT (27)] and the probability of contracting RSV infection per month [Barbati et al. 2020 (7)].

Costs associated with each RSV-related health event were obtained using the available literature and conducting a real-world data analysis of National Hospital Discharge Records.

In the base case, the National Health Service (NHS) perspective was considered. The productivity loss for premature mortality due to RSV infections (societal perspective) was evaluated in a scenario analysis.

The analysis also provided an estimate of the number of infants needed to be immunized to prevent one RSV-related event per RSV season.

All inputs considered in the model have been validated by clinicians involved in the development of the analysis (who are co-authors of this study). They are healthcare professionals working in public hospitals specialized in pediatric healthcare or specialists in Public Health. Several advisory boards were organized to collect their opinions to define which input was the most appropriate to include in the model, considering both available data in the literature and their experience.

Finally, a deterministic sensitivity analysis was conducted to assess the impact of each input parameter on the results of the analysis. For each parameter, a variability of 10% was assumed.

Table 1 reports a comprehensive list of the parameters included in the model.

### Model structure

The two subpopulations were followed during its first RSV season using the model shown in Figure 1.

Monthly cycles allowed us to evaluate the exposure to the risk of contracting RSV-MA-LRTIs about the infants' age (expressed in months) and the month of birth (out or in epidemic season).

For each subpopulation, the model described the RSV-MA-LRTI cases in terms of primary care visits, emergency room (ER) visits, and hospital admissions (including admissions in the intensive care unit—ICU) that occur during the RSV season. RSV-MA-LRTI cases were estimated considering the birth month of infants (28) and the probability of RSV-MA infection per month obtained from Barbati et al. 2020 (7) (Table 1).

Among infants hospitalized due to RSV, the model also considered the probability of developing mid-long-term complications such as recurrent wheezing and asthma.

Lastly, the model included all-cause mortality rates among infants by age and the mortality rate among RSV inpatient hospitalizations.

### Risk of RSV-related health events

Where it was possible, and national data was available, the per-patient risk of RSV-related health events was stratified by subpopulation and per month of age (0-11 months). In the absence of local data, RSV-LRTI hospitalization rates per month of infant's age for palivizumab-eligible infants were obtained from the palivizumab clinical trial [21], while for the late preterm and term infants subgroup, data from a retrospective observational study conducted in Spain was used to estimate the total hospitalizations and costs associated with severe bronchiolitis cases in children aged below 2 years of age (22) (Table 1).

The proportion of infants hospitalized for RSV infections that will require an intensive care unit (ICU) admission was obtained from the study by Barbati et al. 2020 (7), estimating that 16.5% of infants hospitalized for RSV infections required admission to ICU. This estimation referred to the overall proportion of ICU due to RSV infections (without any specification about the chronological and gestational age of the infant); therefore, to obtain a specific proportion of ICU admission for each subpopulation of the analysis, the overall estimate was re-stratified applying a distribution of ICU admission estimated from Spain in Sanchez-Luna et al. 2017 study (23) (Table 1).

The risks of emergency room visits due to RSV-LRTIs per month of infant's age were obtained from the Spanish study BARI (Burden of Acute Respiratory Infections), a retrospective observational study conducted on the administrative database to estimate costs associated with RSV infection cases among infants aged <5 years during the epidemic season 2017-2018 (24).

Since these ER visit rates were related to the overall cases of RSV infection, the difference between subpopulations found for hospitalization risk was also applied to ER visit rates (Table 1) to obtain a distribution of risk specific to each subpopulation.

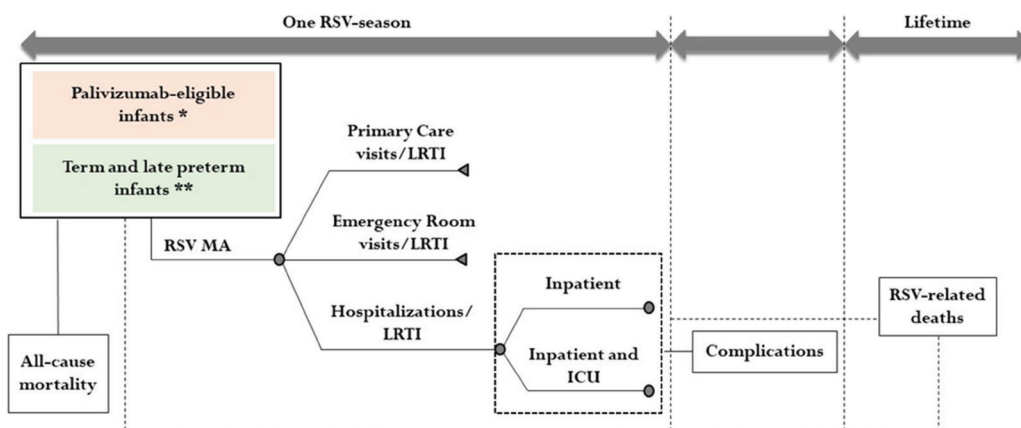


**FIGURE 1 - Model structure**

\* Infants with wGA  $\leq 35$  weeks and infants with congenital heart or chronic lung disease

\*\* Infants with wGA >35 weeks  
RSV = Respiratory Syncytial Virus; MA = Medically Attended; LRTI = Lower Respiratory Tract Infection; ICU = Intensive Care Unit

Lastly, the RSV-LRTIs primary care visit rates were obtained and stratified by infant's month of age using the Spanish study BARI (24). According to the clinicians involved in this study, they were assumed to be equal between the two subpopulations (Table 1).

Concerning complications following an RSV LRTI hospitalization, international literature was used as well in the absence of specific national data to document these risks.

The risk of developing recurrent wheezing following an RSV hospitalization was obtained from Li et al. 2022 (25) study, which reported a risk of recurrent wheezing during the first year of life following an RSV hospitalization equals 31% (29), while the risk of recurrent wheezing in the second and third year of age was respectively equal to 27% and 17% (30) (Table 1).

The probability of developing asthma after an RSV LRTI hospitalization was informed by a case-control study conducted in Scotland to evaluate the association between hospitalization due to RSV infection and asthma among infants who had an RSV hospitalization during their first two years of life [26]. Within the model, the risk of contracting asthma was considered as a one-off probability of being hospitalized for asthma following an RSV hospitalization (Table 1); this one-off probability was calculated as the sum of the annual probabilities of being hospitalized for asthma up to 18 years of age following hospitalization for RSV infection within the first two years of life (26).

Finally, the analysis considered both all-cause mortality rates among infants and in-hospital mortality due to RSV infection. The all-cause mortality rates among infants by age were obtained from the mortality table published by ISTAT and relating to the year 2021 (31), while the risk of in-hospital mortality due to RSV infection by subpopulation was obtained from the Spanish study conducted by Sanchez-Luna et al. 2017 (23) (Table 1) as no local data was available.

### Cost parameters

In terms of direct costs, the economic model considered the cost associated with RSV-related health events and the management costs of the complications related to RSV hospitalization.

Indirect costs associated with premature death due to RSV infection were evaluated in the scenario analysis.

The cost associated with each health event was conservatively assumed to be equal for both subpopulations in the analysis. The hospitalization and ICU admission-associated costs were estimated through a retrospective analysis conducted on the National Hospital Discharge Records for RSV admissions among infants aged <2 years for the period 2016-2019 (diagnosis codes are reported in the Appendix) (Table 1). The cost of an emergency room visit was obtained from Mattoni's project by the Ministry of Health (32), and it was actualized in 2021 when the cost of a primary care visit was estimated using the national tariff associated with the outpatient general visit [Code 89.7 (33)] (Table 1). Concerning the cost associated with mid- to long-term complications resulting from an RSV-related hospitalization, the cost of recurrent wheezing management was estimated considering the hospitalization cost for bronchitis and asthma [national tariff

associated with DRG 98 - Bronchitis and asthma age <18 years (33)] for the first year of age and assuming the cost of 5.5 primary care visits [as considered in the economic analysis conducted by Li et al. (25)] for the second and third year of age (Table 1). Wheezing management costs related to the second and third year of age were also discounted, considering an annual discount of 3% (34).

Asthma management cost was obtained from the work conducted by Calabria et al., 2021 [35], a national observational study based on another Italian administrative database to evaluate the health resource utilization and costs associated with patients with asthma, BPCO and mixed disorders asthma/BPCO (Table 1). This cost was then projected for 18 years considering an annual discount rate of 3%; the one-off cost associated with the asthma management was obtained as a weighted average of the annual costs related to the asthma management (discounted and estimated for 18 years) for the respective probabilities of an asthma-related hospitalization following RSV hospitalization stratified by age. This one-off cost was then associated with the one-off probability of being hospitalized for asthma following a hospitalization for RSV infection (26).

Direct total costs associated with RSV related health events reported above were calculated for each subpopulation. The estimates of direct total costs were influenced by the coverage rates and the efficacy of immunization strategies measured in terms of reduction in RSV-MA-LRTIs events (2,3).

In the scenario analysis, the productivity loss due to RSV-related premature deaths was also considered as indirect costs. The productivity loss was evaluated in terms of income lost due to premature death and considering an average age of exit from the labour market equal to 62 years (36). The average annual income was calculated considering the average hourly income [€11.40 (37)], the number of working hours per day (6.7 hours) (calculated considering 36.9 hours per week (38) and assuming 5.5 working days per week), the number of working days per year (255) and the employment rate [58.1% (39)].

### Results

Under the current standard of practice, the disease burden of an epidemic RSV season in Italy is estimated at 216,100 RSV-MA-LRTIs, 15,121 complications (asthma and recurrent wheezing), and 16 deaths due to RSV-MALRTIs. In particular, the model estimated a total of 171,941 primary care visits due to RSV infections, 29,068 ER visits, and 15,091 hospitalizations (of which 2,073 ICU admissions) (Figure 2). Regarding hospitalizations, the model also estimated 5,118 (39.3%) and 7,900 (60.7%) RSV hospitalizations (including admissions in ICU) for infants born before the RSV season and infants born during the RSV season, respectively (Figure 3). Regarding mid-long-term sequelae following an RSV-related hospitalization, the model estimated a total of 11,318 recurrent wheezing events and a total of 3,803 asthma events (Figure 2).

The economic burden associated with the RSV infection management and the associated events was estimated at a total cost incurred by NHS equal to € 61.4 million. The costs

**TABLE 1** - Parameters included in the model

| Input                                     | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                             |
|-------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|
| Population size                           | 4.4%                         | 95.6%                         | CeDAP 2021 (15), ORPHANET (16), SIP (17)           |
| Proportion of annual births by month (%)  |                              |                               |                                                    |
| April                                     | 7.6                          |                               | ISTAT - Births by month (year 2021) (27)           |
| May                                       | 7.8                          |                               |                                                    |
| June                                      | 7.8                          |                               |                                                    |
| July                                      | 8.6                          |                               |                                                    |
| August                                    | 8.8                          |                               |                                                    |
| September                                 | 9.3                          |                               |                                                    |
| October                                   | 9.1                          |                               |                                                    |
| November                                  | 8.5                          |                               |                                                    |
| December                                  | 8.7                          |                               |                                                    |
| January                                   | 7.8                          |                               |                                                    |
| February                                  | 7.4                          |                               |                                                    |
| March                                     | 8.4                          |                               |                                                    |
| Monthly probability of RSV infections (%) |                              |                               |                                                    |
| April                                     | 3.4                          |                               | Barbati et al. 2020 (7)                            |
| May                                       | 0.0                          |                               |                                                    |
| June                                      | 0.2                          |                               |                                                    |
| July                                      | 0.2                          |                               |                                                    |
| August                                    | 0.0                          |                               |                                                    |
| September                                 | 0.0                          |                               |                                                    |
| October                                   | 0.2                          |                               |                                                    |
| November                                  | 2.3                          |                               |                                                    |
| December                                  | 22.8                         |                               |                                                    |
| January                                   | 29.4                         |                               |                                                    |
| February                                  | 28.5                         |                               |                                                    |
| March                                     | 13.2                         |                               |                                                    |
| Coverage rate (%)                         | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants |                                                    |
| Palivizumab                               | 75.0                         | -                             | Data for season 2022-2023                          |
| Nirsevimab                                | 75.0                         | 60.0                          | Data for season 2022-2023 and assumption           |
| Efficacy (%)                              | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                             |
| Nirsevimab (inpatient)                    | 79.5                         | 79.5                          | Andabaka et al. 2013 (20), Simoes et al. 2023 (18) |
| Nirsevimab (outpatient)                   | 79.5                         | 79.5                          |                                                    |
| Palivizumab (inpatient)                   | 51                           |                               |                                                    |
| Palivizumab (outpatient)                  | 51                           |                               |                                                    |

| Input                                        | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                                                                        |
|----------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inpatient hospitalization risk per month (%) | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                                                                        |
| 0 months                                     | 11.4                         | 6.9                           | Feldes et al. 2003 (21) and Heppe Montero et al. 2022 (22)                                                    |
| 1 month                                      | 21.9                         | 10.2                          |                                                                                                               |
| 2 months                                     | 12.1                         | 6.8                           |                                                                                                               |
| 3 months                                     | 8.7                          | 3.9                           |                                                                                                               |
| 4 months                                     | 7.5                          | 3.1                           |                                                                                                               |
| 5 months                                     | 4.0                          | 2.2                           |                                                                                                               |
| 6 months                                     | 3.5                          | 1.9                           |                                                                                                               |
| 7 months                                     | 4.7                          | 1.5                           |                                                                                                               |
| 8 months                                     | 2.9                          | 1.1                           |                                                                                                               |
| 9 months                                     | 3.2                          | 0.9                           |                                                                                                               |
| 10 months                                    | 3.1                          | 0.7                           |                                                                                                               |
| 11 months                                    | 2.4                          | 0.6                           |                                                                                                               |
| ICU hospitalization risk per month (%)       | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                                                                        |
| 0 months                                     | 2.8                          | 1.1                           | Data from Barbati et al. 2020 (7) has been repropotioned with Spanish data from Sanchez Luna et al. 2017 (23) |
| 1 month                                      | 5.4                          | 1.6                           |                                                                                                               |
| 2 months                                     | 2.9                          | 1.0                           |                                                                                                               |
| 3 months                                     | 2.1                          | 0.6                           |                                                                                                               |
| 4 months                                     | 1.8                          | 0.5                           |                                                                                                               |
| 5 months                                     | 1.0                          | 0.3                           |                                                                                                               |
| 6 months                                     | 0.9                          | 0.3                           |                                                                                                               |
| 7 months                                     | 1.2                          | 0.2                           |                                                                                                               |
| 8 months                                     | 0.7                          | 0.2                           |                                                                                                               |
| 9 months                                     | 0.8                          | 0.1                           |                                                                                                               |
| 10 months                                    | 0.8                          | 0.1                           |                                                                                                               |
| 11 months                                    | 0.6                          | 0.1                           |                                                                                                               |
| ER visit risk per month (%)                  | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                                                                        |
| 0 months                                     | 30.1                         | 17.0                          | Martinon-Torres et al. 2022 (BARI study) (24)<br>→ with application of gradient observed for hospitalizations |
| 1 month                                      | 50.8                         | 22.0                          |                                                                                                               |
| 2 months                                     | 28.9                         | 15.0                          |                                                                                                               |
| 3 months                                     | 16.8                         | 7.0                           |                                                                                                               |
| 4 months                                     | 17.3                         | 6.5                           |                                                                                                               |
| 5 months                                     | 15.9                         | 7.9                           |                                                                                                               |
| 6 months                                     | 6.3                          | 3.2                           |                                                                                                               |
| 7 months                                     | 7.4                          | 2.1                           |                                                                                                               |
| 8 months                                     | 7.1                          | 2.5                           |                                                                                                               |
| 9 months                                     | 7.6                          | 2.0                           |                                                                                                               |
| 10 months                                    | 7.9                          | 1.7                           |                                                                                                               |
| 11 months                                    | 7.8                          | 1.8                           |                                                                                                               |

(Continued)

TABLE 1 - (Continued)

| Input                                                                                                                                       | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Primary care visit risk per month (%)                                                                                                       | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                        |
| 0 months                                                                                                                                    | 89.4                         | 89.4                          | Martinon-Torres et al. 2022 (BARI study) (24)                 |
| 1 month                                                                                                                                     | 144.1                        | 144.1                         |                                                               |
| 2 months                                                                                                                                    | 79.5                         | 79.5                          |                                                               |
| 3 months                                                                                                                                    | 48.1                         | 48.1                          |                                                               |
| 4 months                                                                                                                                    | 48.1                         | 48.1                          |                                                               |
| 5 months                                                                                                                                    | 48.1                         | 48.1                          |                                                               |
| 6 months                                                                                                                                    | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| 7 months                                                                                                                                    | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| 8 months                                                                                                                                    | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| 9 months                                                                                                                                    | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| 10 months                                                                                                                                   | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| 11 months                                                                                                                                   | 15.6                         | 15.6                          |                                                               |
| Complications due to RSV hospitalisation (%)                                                                                                | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                        |
| Risk of recurrent wheezing in the first year of life following a hospitalization due to RSV in the first year of life                       | 31.0                         | 31.0                          | Li et al. 2022 (25)                                           |
| Risk of recurrent wheezing in the second year of life following a hospitalization due to RSV in the first year of life                      | 27.0                         | 27.0                          | Li et al. 2022 (25)                                           |
| Risk of recurrent wheezing in the third year of life following a hospitalization due to RSV in the first year of life                       | 17.0                         | 17.0                          | Li et al. 2022 (25)                                           |
| Risk of hospitalization due to asthma following a hospitalization due to RSV infection in the first two years of life (one-off probability) | 25.2                         | 25.2                          | Coutts et al. 2019 (26)                                       |
| All-cause mortality among infants by age                                                                                                    | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                        |
| 0-5 months                                                                                                                                  | 0.0002                       | 0.0002                        | Mortality Table 2021 ISTAT (31)                               |
| 6-11 months                                                                                                                                 | 0.0002                       | 0.0002                        |                                                               |
| Risk of death among RSV inpatient hospitalizations by age                                                                                   | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                        |
| 0-5 months                                                                                                                                  | 0.0095                       | 0.0005                        | Sanchez Luna et al. 2016 (23)                                 |
| 6-11 months                                                                                                                                 | 0.0095                       | 0.0005                        |                                                               |
| Health event costs (€)                                                                                                                      | Cost per event               |                               | Fonte                                                         |
| Inpatient hospitalization                                                                                                                   | 2,050.9                      |                               | SDO Italia 2016-2019                                          |
| ICU                                                                                                                                         | 5,484.2                      |                               | SDO Italia 2016-2019                                          |
| ER visit                                                                                                                                    | 305.6                        |                               | Progetto Mattoni (32) actualized at 2021                      |
| Primary care visit                                                                                                                          | 20.7                         |                               | National tariff of outpatient visits (33)                     |
| Cost for the management of recurrent wheezing (€)                                                                                           | Annual cost                  |                               | Source                                                        |
| Recurrent wheezing (year 1)                                                                                                                 | 1,538.0                      | -                             | National tariff of acute hospital care services (33) (DRG 98) |

| Input                                 | Palivizumab-eligible infants | Late preterm and term infants | Source                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recurrent wheezing (year 2)           | 110.3                        | -                             | 5.5 outpatient visits discounted in the second year (Li et al. 2022 (25); National tariff of outpatient visits (33)                    |
| Recurrent wheezing (year 3)           | 107.1                        | -                             | 5.5 outpatient visits discounted in the third year (Li et al. 2022 (25); National tariff of outpatient visits (33)                     |
| Cost for the management of asthma (€) | One-off cost                 |                               | Source                                                                                                                                 |
| Hospitalization due to asthma         | 787.4                        | -                             | Calabria et al. 2021 (35) and Coutts et al. 2020 (26). Annual costs up to 18 years of age, discounted considering an annual rate of 3% |

associated with hospitalizations, ER visits, and primary care visits were estimated to equal €38.1 million (of which €11.4 million for ICU for admissions), €8.9 million, and €3.5 million, respectively (Figure 2). The cost associated with the management of recurrent wheezing following a hospitalization due to RSV infection was estimated at €7.9 million, while asthma management cost was estimated at €3 million (Figure 2). Considering also indirect costs, the cost associated with premature death among RSV inpatient hospitalizations was estimated at €3 million, leading to a total cost from the societal perspective estimated at € 64.4 million.

The model estimated that an immunization strategy with nirsevimab could lead to a reduction of 100,208 RSV-MA-LRTIs, 6,969 associated complications, and could avoid 6 deaths following an RSV-related hospitalization. To be more specific, the model estimated a reduction of 6,955 hospitalizations (including 948 ICU admissions), 13,382 ER visits, and 79,871 primary care visits due to RSV (Figure 4). These reductions of RSV-MA-LRTIs also might generate a reduction of 5,216 events of recurrent wheezing following an RSV hospitalization and a reduction of 1,753 asthma

events (Figure 4). The reduction of RSV-related health events following nirsevimab introduction can be translated into economic savings by reducing direct costs to €28.3 million (excluding the cost of prophylaxis). The model estimated savings of up to €17.5 million, €4.1 million, and €1.7 million, respectively, associated with hospitalizations, ER visits, and primary care visits reduction (Figure 5); the consequent reduction of complications could also generate a decrease in the management costs for recurrent wheezing and asthma equal to €5 million (Figure 5).

Regarding the productivity loss due to premature mortality in RSV hospitalized patients, the immunization strategy with nirsevimab could generate a reduction of indirect costs equal to €1.2 million (Figure 5).

The deterministic sensitivity analysis shows that the parameter associated with the greatest impact on economic savings generated by the use of the immunization strategy with nirsevimab (€28.3 million) is the risk of RSV-related health events for the term infants population (Figure 6). Table A in the Appendix also reported the epidemiological and economic impact of nirsevimab introduction estimated

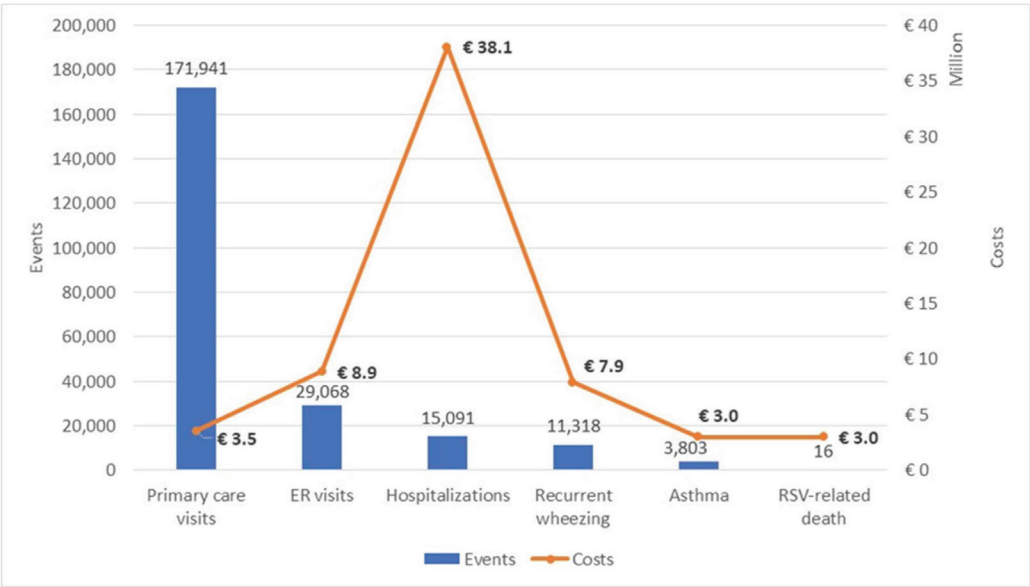


**FIGURE 2** - Disease burden of an epidemic RSV season under the current standard of practice



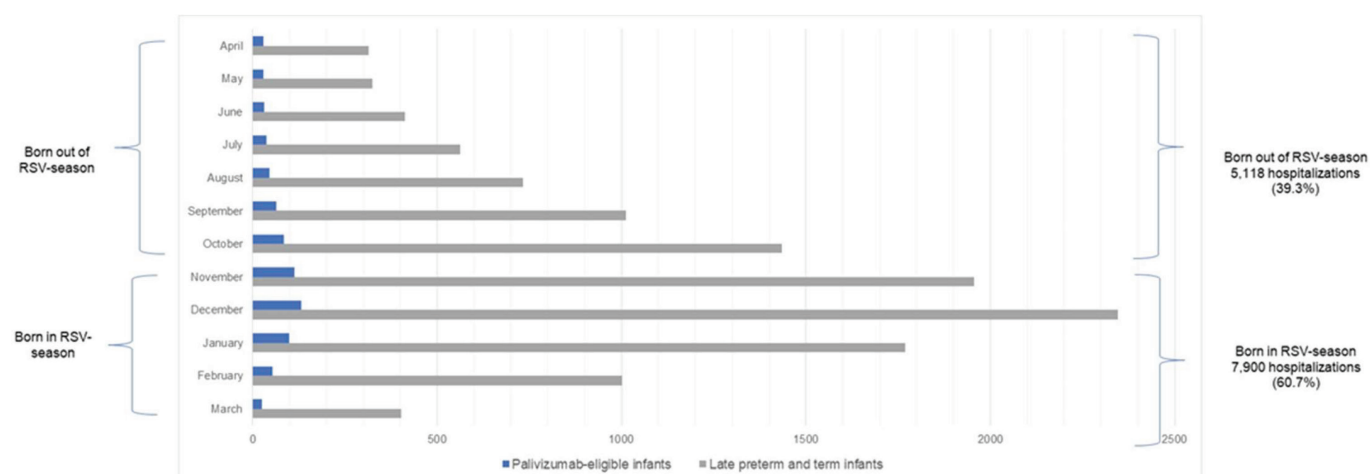


**FIGURE 3** - Number of Inpatient Hospitalizations per month—SoC

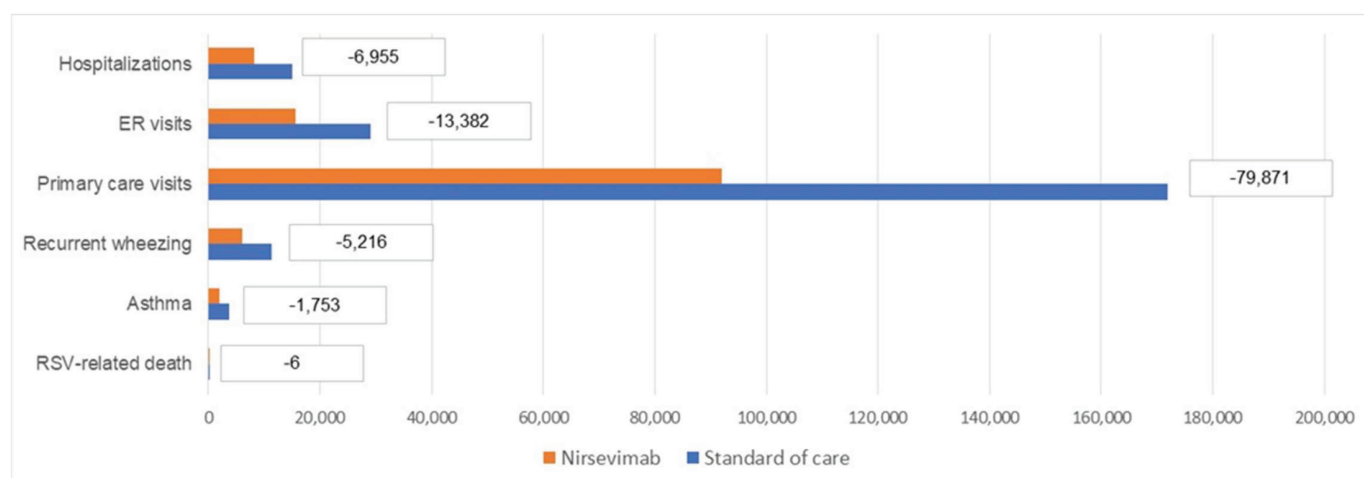


**FIGURE 4** - Health events due to RSV-MA-LRTIs for each immunization strategy

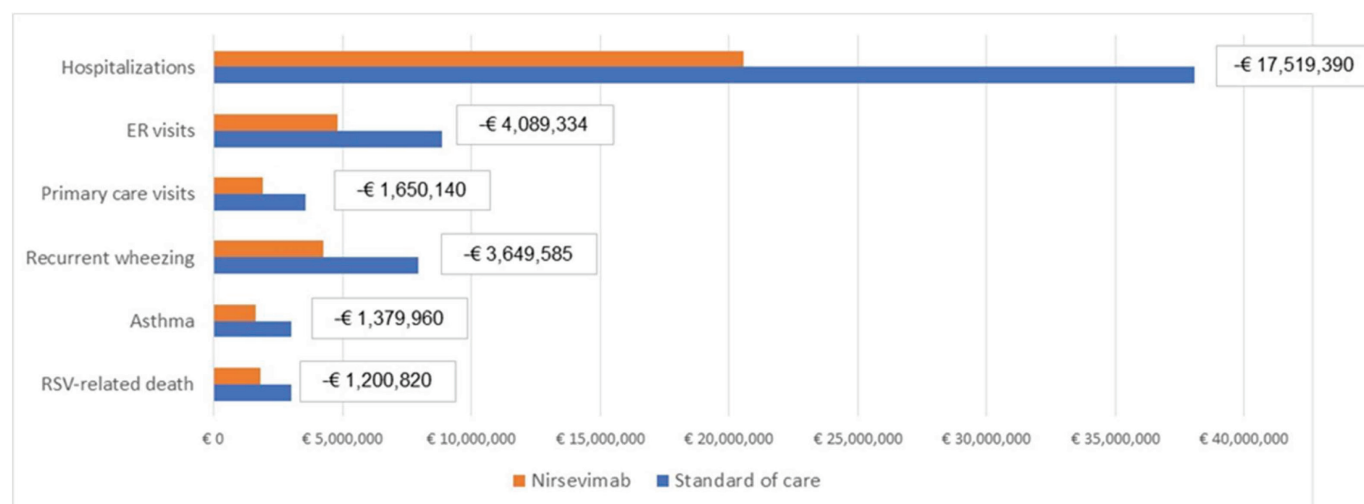


**FIGURE 5** - Costs associated with the management of health events due to RSV-MA-LRTIs for each immunization strategy.

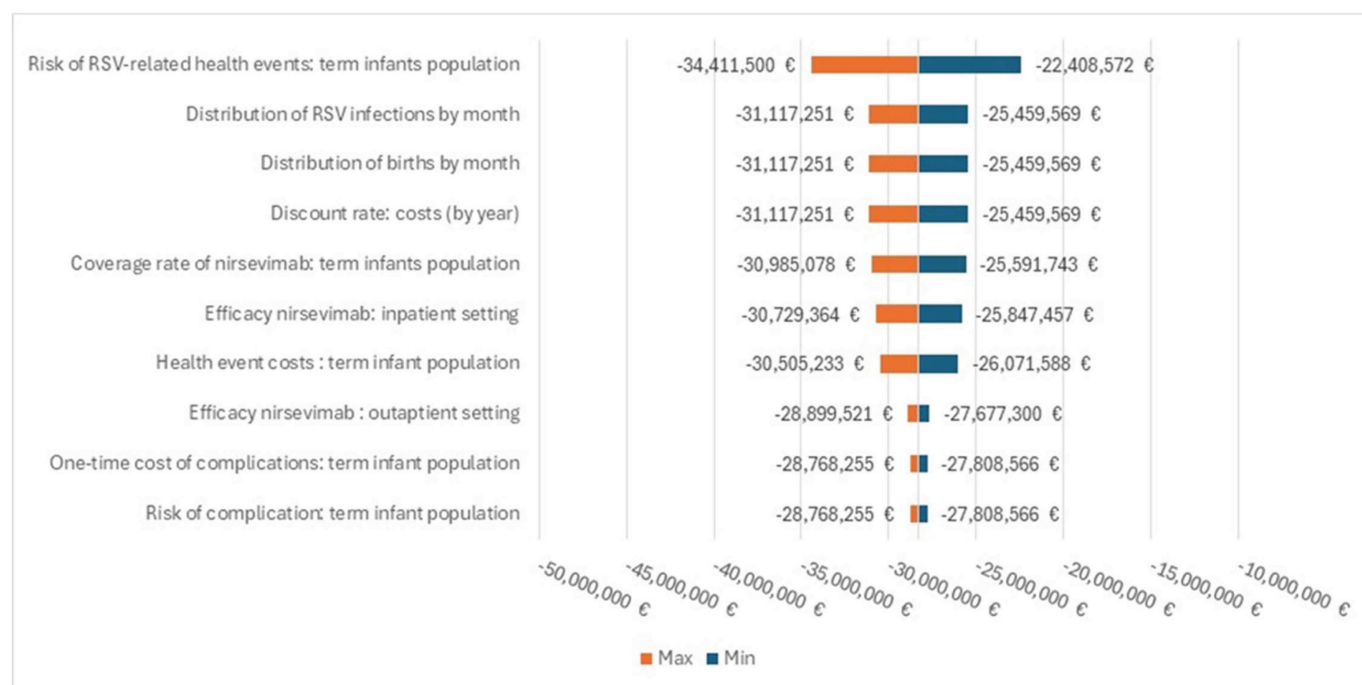


**FIGURE 6** - Results of the deterministic sensitivity analysis—Tornado graph

by the model for each region considering the resident population and keeping all other parameters constant.

Lastly, the model provided an estimate of the number needed to immunize (NNI) to prevent one RSV-related event each season. Considering an efficacy for nirsevimab equal to 79.50% against RSV MA-LRTI for both subpopulations, among newborns, 3 infants need to be immunized to prevent one RSV MA-LRTI, 35 infants need to be immunized to prevent one RSV-LRTI hospitalization, 241 infants need to be immunized to prevent one ICU visit due to RSV- LRTIs, 16 infants need to be immunized to prevent one ER visit due to RSV- LRTIs, 3 infants need to be immunized to prevent one primary care visit due to RSV- LRTIs and 24,942 infants need to be immunized to prevent one inpatient death.

## Discussion

This work is the first study to describe the seasonal RSV disease and economic burden in Italy in terms of health events and associated costs considering the current prophylaxis strategy protecting only palivizumab-eligible infants, including preterm infants  $\leq 35$  weeks gestational age (wGA) or infants with congenital heart or chronic lung disease. A cost-consequence analysis was conducted to evaluate the potential benefits of nirsevimab, a new prophylaxis strategy protecting all infants, in terms of RSV-related health events reduction and associated costs. Currently, the coverage rate associated with palivizumab is assumed at 75%. Using this coverage rate, the model estimated a clinical burden associated with RSV equal to 231,237 events, of which 93% were RSV infections and 7% were complications and death due to RSV infections.

More specifically, the model estimated 216,100 cases of RSV-MALRTIs (15,091 hospitalizations ( $\approx 13.7\%$  ICU), 29,068 ER visits, and 171,941 PC visits), 11,318 cases of recurrent wheezing, 3,803 asthma events and 16 deaths due to RSV infection. With the current immunization strategy, the economic burden associated with RSV was estimated to equal €61.4 million (€38.1 million for hospitalization, €8.9 million for ER visits, €3.5 million for PC visits, and €10.9 million for complications). The immunization strategy with nirsevimab, applying the conservative 75% coverage rate for palivizumab-eligible infants and a 60% coverage rate for late preterm and term infants, could lead to a reduction of 107,183 RSV-related health events (6,955 hospitalizations, 13,382 ER visits, 79,871 PC visits, 6,969 complications, and 6 death). The immunization strategy with nirsevimab could reduce the costs associated with the management of RSV events, saving €28.3 million (€17.5 million for hospitalizations, €4.1 million for ER visits, €1.7 million for PC visits, and €5 million for complications).

At the time of the analysis, the price of nirsevimab was not known; hence, it was decided to focus on the public health and economic impact associated with the different immunization strategies, similar to what has been done in a recently published study conducted in Spain (40).

The study conducted in Spain using data from a longitudinal electronic medical records database from two Spanish regions has estimated a healthcare cost associated with 3,460 children aged  $< 5$  years old who have been diagnosed with RSV-specific and acute lower respiratory infection (ALRI) in season 2017/18 equal to €3.8 million, mainly driven by hospitalizations (45.8%) (24). Also, in our study, the main cost driver was hospitalization costs, which correspond to 62% of the total economic burden associated with RSV-MA-LRTIs in

the current immunization strategy. Moreover, in the Spanish study, most of the healthcare costs were generated by children aged <1 year old (who contribute to 78.7% of the overall healthcare costs of medically attended RSV-specific cases) and by healthy children, regardless of age (who contribute to 86.1% of the direct healthcare costs of medically attended RSV-specific cases); this data confirms that most of the burden of disease occurs in healthy full-term infants (24).

This study also considered indirect costs to better define the economic burden of RSV infections.

For the SoC, the model estimated a productivity loss equal to €3 million due to premature mortality following an RSV-LRTI hospitalization. The introduction of nirsevimab could generate €1.2 million in savings associated with the reduction of indirect health events.

With the current standard of practice, in addition to the management costs associated with RSV, the NHS sustains an expenditure of about €44 million for palivizumab doses purchase (about 56,000 doses) to protect palivizumab-eligible infants (41).

The model also attempts to estimate the public health benefit of nirsevimab using the number needed to immunize (NNI). Considering an efficacy for nirsevimab equal to 79.50% against RSV-MA-LRTI for the entire cohort of newborns, 35 infants need to be immunized to prevent one hospitalization due to RSV-LRTI and 3 infants need to be immunized to prevent one primary care visit due to RSV-LRTI. A recently published study estimated that for extended half-life RSV monoclonal antibodies (EHL-mAb) with 70% efficacy, 37-280 infants would need to be immunized to prevent one RSV-associated hospitalization in the first year of life, and 13-33 infants would need to be immunized to prevent one RSV associated LRTI outpatient visit in the first year of life (42).

The estimated NNI for nirsevimab was lower than the number needed to vaccinate (NNVs) for vaccines against other pathogens included in the routine childhood immunization schedule in Italy. For an influenza vaccine with 50% efficacy, 1,000–3,000 children 6–23 months of age would need to be vaccinated to prevent one influenza-attributable hospitalization, and 12–42 children vaccinated to prevent one influenza-attributable outpatient visit (43). Another study estimated that 671 infants would need to be immunized with a pneumococcal conjugate vaccine to prevent one case of invasive pneumococcal disease (44).

This study presents several limitations, mainly due to the absence of local data referring to the national Italian context. For instance, data on costs for RSV health events were assumed to be equal for the analyzed subgroups. The hospitalization risks for both subpopulations were obtained from a Spanish study conducted by Heppe Montero et al. 2022 (22) for late preterm and term infants and from the clinical trial of palivizumab for preterm and palivizumab-eligible infants (21). The overall intensive care hospitalization risk rates obtained from the Barbati et al. publication (7) were reproporportioned according to the distribution of intensive care admission estimated for Spain in the study conducted by Sanchez-Luna et al. 2017 to obtain the proportion of intensive care admission for both subpopulations (23); the RSV emergency room risks per infant's month of age were obtained by the Spanish

study BARI (24). To obtain the distribution rates of these risks also for each subpopulation, the gradient observed for hospitalization risks was applied; the RSV primary assistance rate per child's month of age was obtained from the Spanish study BARI (24), and these rates, agreeing with clinicians involved in the analysis, were considered equal for both subpopulation. The risk of contracting recurrent wheezing and asthma due to RSV infection was obtained from international literature (25,26) and assumptions validated by experts. In particular, with reference to asthma, the evidence present in the literature shows that demonstrating an association between asthma and RSV-LRTI is challenging (45). Some studies suggest no clear evidence of a definitive association with RSV-LRTI (46,47), while others report a significantly increased risk throughout childhood (48-50). According to clinicians involved in the study, it was considered appropriate to attempt to provide an estimate of the possible clinical and economic impact of developing asthma among infants hospitalized due to RSV.

Another limitation related to the lack of national data regarding the in-hospital mortality probabilities; these estimates were obtained from the Spanish study done by Sanchez-Luna et al. 2017 (23).

In addition, it has been assumed that each event is mutually exclusive as the total RSV-MA-LRTIs was calculated as the sum of hospitalizations, ER visits, and primary care visits due to RSV infections.

Furthermore, as a conservative approach, the model did not consider the effect of the waning efficacy of nirsevimab after 5 months of protection. However, as reported in the US study that used the same assumption (12), given that the analyses were performed for a single RSV season, waning would only affect the final month for infants born outside of the season and was not expected to impact the study conclusions.

Another limitation consists in the same efficacy applied to the palivizumab-eligible infants for both prophylaxis strategies since the clinical trials conducted for nirsevimab support the extrapolation of the estimated efficacy for preterm and term infants to the infants eligible for palivizumab (18,19), the same efficacy was assumed (19).

Moreover, the coverage rate for nirsevimab for palivizumab-eligible infants was assumed to be equal to palivizumab (75%), while for late preterm and term infants, nirsevimab coverage rate was assumed to be similar to those associated with recommended non-mandatory vaccines in early childhood in Italy (60%).

Those assumptions were considered conservative considering the high acceptance rate achieved in the countries or regions that have implemented a prevention program during the season 2023/2024, such as Galicia or Catalonia in Spain (51,52), Portugal (53), France (54) and Luxembourg (55).

Lastly, due to the absence of more specific data, costs associated with each health event were conservatively assumed equal for both subpopulations in the analysis.

## Conclusion

In the current standard of practice, the immunization strategy with palivizumab restricted to palivizumab-eligible

infants (4.4 % of the full birth cohort) leaves a substantial RSV burden on the healthcare system. A new immunization strategy with nirsevimab targeting all infants could substantially reduce RSV-related health events (hospitalizations, ER visits, PC visits, complications, and inpatient deaths), with an important reduction in the costs associated with the management of RSV infections and associated events. Since the new prophylaxis strategy is intended to protect all infants, it represents a possible solution to prevent the increase of the clinical and economic burden of RSV. In this perspective, as already recommended by several Italian Scientific Societies (56), the inclusion of nirsevimab in the national immunization calendar for a newborn cohort prevention strategy against RSV may support the implementation and the equity of RSV prevention for all infants during their first RSV season.

## Disclosures

**Financial Support:** Study funded by Sanofi and AstraZeneca.

**Conflict of Interest:** Muzii B, Soudani S, Kieffer A, and Beuvelet M are employees of Sanofi and may have shares and/or stock options of the Company. Mennini FS, Marcellusi A, Bini C, Bozzola E, Midulla F, Baraldi E, Bonanni P, Boccalini S, and Orfeo L declare that they have no conflicts of interest.

## References

- Cutreria R, Wolfler A, Picone S, et al. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics recommendation and of the resulting limited financial coverage by the Italian Medicines Agency for palivizumab prophylaxis on the RSV-associated hospitalizations in preterm infants during the 2016-2017 epidemic season: a systematic review of seven Italian reports. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):139. [CrossRef PubMed](#)
- Janet S, Broad J, Snape MD. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(1):234-244. [CrossRef PubMed](#)
- Mazur NI, Martín-Torres F, Baraldi E, et al. Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET). Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):888-900. [CrossRef PubMed](#)
- Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in Western countries. *Infect Dis Ther*. 2016;5(3):271-298. [CrossRef PubMed](#)
- Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198. [CrossRef PubMed](#)
- Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):19. [CrossRef PubMed](#)
- Barbati F, Moriondo M, Pisano L, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-related hospitalization over a 5-year period in Italy: evaluation of seasonality and age distribution before vaccine introduction. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):15. [CrossRef PubMed](#)
- Barbieri E, Cavagnis S, Scamarcia A, et al. Assessing the burden of bronchiolitis and lower respiratory tract infections in children  $\leq 24$  months of age in Italy, 2012-2019. *Front Pediatr*. 2023;11:1143735. [CrossRef PubMed](#)
- Bechini A, Salvati C, Bonito B, et al. Costs and healthcare utilization due to respiratory syncytial virus disease in paediatric patients in Italy: a systematic review. *Public Health*. 2024;227:103-111. [CrossRef PubMed](#)
- Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: the acute hospitalization cost. *Front Pediatr*. 2021;8:594898. [CrossRef PubMed](#)
- Kobelt G, Woronoff AS, Richard B, et al. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):408-415. [CrossRef PubMed](#)
- Kieffer A, Beuvelet M, Sardesai A, et al. Expected impact of universal immunization with nirsevimab against rsv-related outcomes and costs among all US infants in their first rsv season: a static model. *J Infect Dis*. 2022;226(suppl 2):S282-S292. [CrossRef PubMed](#)
- ISTAT. Popolazione residente al 1° gennaio 2023. [Online](#) (Accessed June 2024)
- Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR), Società Italiana di Reumatologia (SIR), and Fondazione Censis. Un percorso ad ostacoli. Primo rapporto sociale sull'artrite reumatoide 2008. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2021. [Online](#). (Accessed June 2024)
- ORPHANET, Displasia broncopolmonare. [Online](#).
- SIP. Cardiopatie congenite, 5 cose da sapere. [Online](#). (Accessed June 2024)
- Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-189. [CrossRef PubMed](#)
- Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al; MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for rsv in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-894. [CrossRef PubMed](#)
- Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD006602. [PubMed](#)
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540. [CrossRef PubMed](#)
- Heppe Montero M, Gil-Prieto R, Walter S, et al. Burden of severe bronchiolitis in children up to 2 years of age in Spain from 2012 to 2017. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1883379. [CrossRef PubMed](#)
- Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):687. [CrossRef PubMed](#)
- Martín-Torres F, Carmo M, Platero L, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):759. [CrossRef PubMed](#)
- Li X, Bilcke J, Vázquez Fernández L, et al; REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope (RESCEU) Investigators. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus disease prevention strategies: maternal vaccine versus seasonal or year-round monoclonal antibody program in Norwegian children. *J Infect Dis*. 2022;226(suppl 1):S95-S101. [CrossRef PubMed](#)

26. Coutts J, Fullarton J, Morris C, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1104-1110. [CrossRef PubMed](#)
27. ISTAT. Nati per giorno del mese e della settimana e per mese dell'anno - Anno di iscrizione 2021. [Online](#). (Accessed June 2024)
28. Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, et al. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitization in the first year of life. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1277-1283. [CrossRef PubMed](#)
29. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, et al. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr*. 2013;13(1):97. [CrossRef PubMed](#)
30. ISTAT. Tavole di mortalità: singole età. 2021. [Online](#). (Accessed June 2024)
31. Ministero della salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza. [Online](#). (Accessed June 2024)
32. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#). (Accessed June 2024)
33. 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)
34. Calabria S, Ronconi G, Dondi L, et al. Analisi real-world dei disturbi ostruttivi delle vie respiratorie: caratterizzazione, assistenza sanitaria e costi. *Recenti Prog Med*. 2021;112(4):285-293. [PubMed](#)
35. OECD. [Online](#). (Accessed June 2024)
36. ISTAT. Average hourly earnings for employee jobs in the private sector in 2019. [Online](#). (Accessed June 2024)
37. OECD. Average usual weekly hours worked on the main job. Total age. Total employment. Total declared employment.; [Online](#). (Accessed June 2024)
38. ISTAT. Employment rate 2020. [Online](#). (Accessed June 2024)
39. Gil-Prieto R, Pérez JJ, Drago G, et al. Modelling the potential clinical and economic impact of universal immunization with nirsevimab versus standard of practice for protecting all neonates and infants in their first respiratory syncytial virus season in Spain. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):924. [CrossRef PubMed](#)
40. Kobelt G, Jönsson L, Lindgren P, et al. Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2310-2319. [CrossRef PubMed](#)
41. Finelli L, Choi Y, Goldstein E. Number needed to immunize to prevent RSV with extended half-life monoclonal antibody. *Vaccine*. 2020;38(34):5474-5479. [CrossRef PubMed](#)
42. Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, et al. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalization or outpatient visit. *Pediatrics*. 2007;120(3):467-472. [CrossRef PubMed](#)
43. Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, et al. Vaccine-preventable disease incidence of pneumococcal conjugate vaccine in the Finnish invasive pneumococcal disease vaccine trial. *Vaccine*. 2018;36(14):1816-1822. [CrossRef PubMed](#)
44. Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. *Infect Dis Ther*. 2017;6(2):173-197. [CrossRef PubMed](#)
45. Scheltens NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(4):257-264. [CrossRef PubMed](#)
46. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(2):155-160. [CrossRef PubMed](#)
47. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045-1052. [CrossRef PubMed](#)
48. Green CA, Yeates D, Goldacre A, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):140-146. [CrossRef PubMed](#)
49. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386-392. [CrossRef PubMed](#)
50. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(6):2400046. [CrossRef PubMed](#)
51. Dirección Xeral de Saúde Pública. FOLLOW-UP REPORT ON IMMUNIZATION WITH NIRSEVIMAB IN GALICIA. Data up to week 52, 2024 (31-12-2023). [Online](#). (Accessed June 2024)
52. Região Autónoma da Madeira. Boletim de Imunização contra VSR - N.14. [Online](#). (Accessed June 2024)
53. Marcellusi AVR, Mecozzi A, et al. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *The European journal of health economics*. HEPAC Health Econ Prev Care. 2014. [CrossRef](#)
54. Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalizations during the initial 2023/24 season in Luxembourg. *Euro Surveill*. 2024;29(4):2400033. [CrossRef PubMed](#)
55. SIP. et al. Calendario vaccinale per la vita. 4° edizione 2019. [Online](#). (Accessed June 2024)

# Verso un Green Health Technology Assessment: il ruolo del Life Cycle Assessment per scelte sanitarie più sostenibili

Michela Bobini<sup>1,2</sup>, Eugenio Di Brino<sup>1,3</sup>, Americo Cicchetti<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup>CeRGAS, Centre for Research on Health and Social Care Management, SDA Bocconi, Milano - Italy

<sup>3</sup>ALTEMS Advisory Spin-off, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di scienze dell'economia e della gestione aziendale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>5</sup>Direzione generale della programmazione sanitaria, Ministero della Salute - Italy

## Towards a Green Health Technology Assessment: embedding Life Cycle Assessment for sustainable choices

The healthcare sector significantly contributes to global greenhouse gas emissions. Among the various strategies available, exploring the integration of environmental sustainability into Health Technology Assessment (HTA) presents a potential avenue for addressing these impacts. The HTA Core Model, widely utilized by European HTA agencies, evaluates healthcare technologies across nine domains; however, environmental considerations remain peripheral and are primarily confined to certain safety-related aspects. This paper examines the potential role of Life Cycle Assessment (LCA) in complementing HTA to better address environmental impacts. LCA offers a systematic methodology to evaluate environmental effects across the full lifecycle of a product, from raw material extraction to disposal. Through the analysis of pharmaceuticals, telemedicine, and surgical practices, the study identifies critical environmental impacts at various lifecycle stages, illustrating how LCA could support more informed and sustainable decision-making in healthcare. These findings underscore the diverse environmental impacts associated with healthcare technologies and highlight the need for tailored strategies to mitigate them. This point of view emphasizes the importance of initiating discussions on developing a framework to incorporate environmental impacts into HTA systematically, promoting healthcare decisions that prioritize both human and environmental health.

**Keywords:** Environmental sustainability, Health Technology Assessment (HTA), HTA Core Model, Life Cycle Assessment (LCA)

## Introduzione

Il concetto di sostenibilità si riferisce alla capacità di mantenere e preservare le risorse naturali, sociali ed economiche per garantire il benessere delle generazioni presenti e future. La sostenibilità implica un equilibrio tra la crescita economica, la tutela dell'ambiente e la giustizia sociale. Storicamente si è a lungo trascurata la sostenibilità ambientale, che si concentra sulla protezione degli ecosistemi e delle risorse naturali (1,2). A oggi, il cambiamento climatico destabilizza le fondamenta della salute umana e dei sistemi sanitari, sia direttamente, attraverso eventi meteorologici estremi, insicurezza alimentare e malattie infettive, sia indirettamente,

con l'innalzamento del mare, migrazioni forzate e conflitti (3). Questo fenomeno aumenta la domanda sanitaria, minaccia infrastrutture e catene di approvvigionamento e mette a rischio il personale sanitario. I danni, gravi e distribuiti in modo diseguale, richiedono risposte urgenti focalizzate su adattamento, mitigazione e gestione delle perdite per proteggere la salute e i sistemi sanitari (4). In questo contesto, la sostenibilità dei sistemi sanitari rappresenta un obiettivo rilevante poiché essi sono considerati responsabili del 4-5% delle emissioni di gas serra a livello mondiale (5). Tra le varie leve a disposizione, il settore sanitario fa ampio ricorso all'*Health Technology Assessment* (HTA), di recente divenuto Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativo alla valutazione delle tecnologie sanitarie, per assicurarsi che gli investimenti economici in nuovi farmaci, dispositivi medici o modelli di assistenza siano giustificati rispetto ai benefici attesi per la salute dei pazienti (6). Già in precedenza, *EUnetHTA* (*European Network for Health Technology Assessment*) aveva elaborato l'*HTA Core Model*, un *framework* che fornisce alle agenzie europee e internazionali una metodologia uniforme per la

Received: November 25, 2024

Accepted: January 23, 2025

Published online: February 14, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Michela Bobini

email: [michela.bobini@unicatt.it](mailto:michela.bobini@unicatt.it)



valutazione delle tecnologie sanitarie, migliorando la qualità e la comparabilità delle analisi condotte nei vari Stati Membri. Tale *framework* valuta l'innovazione secondo 9 diverse prospettive (o domini): efficacia clinica, sicurezza e aspetti economici, etici, organizzativi, sociali, legali e legati al paziente e all'uso della tecnologia. Tra questi, i primi 4 corrispondono alla dimensione clinica mentre gli ultimi 5 alla dimensione non clinica. È plausibile che la dimensione ambientale non sia stata inclusa nel *Core Model* di *EUnetHTA* (2006-2008) poiché, all'epoca, le questioni ambientali non erano ancora centrali nel dibattito pubblico e politico, né considerate prioritarie rispetto ai benefici clinici e agli impatti economici. A oggi, estendere il numero di fattori presi in considerazione nell'HTA consentirebbe di ottimizzare i risultati in termini non solo di salute ma anche di benessere sociale, migliorando in modo significativo il valore complessivo offerto dai sistemi sanitari (6-8). Le evidenze attualmente disponibili sugli approcci per integrare gli impatti ambientali nei modelli di valutazione dell'*Health Technology Assessment* (HTA) risultano ancora limitate (9, 10). Tuttavia, la prospettiva offerta dal *Life Cycle Assessment* (LCA) per la misurazione degli impatti ambientali si presenta come una metodologia consolidata, emergendo con rilevanza nel dibattito accademico, incluso quello sanitario (6,8,9). Il presente *point of view* si focalizza sull'approccio LCA, per aprire una riflessione rispetto alla considerazione degli aspetti ambientale all'interno dei processi HTA.

## Lo stato dell'arte

### HTA Core Model

I modelli di HTA sono spesso strutturati in base a diversi domini, che a loro volta sono articolati in specifici *topic* e *issue*. L'*HTA Core Model* è un *framework* metodologico sviluppato per armonizzare e rendere più sistematico il processo di HTA in Europa, permettendo la valutazione delle tecnologie sanitarie in modo strutturato e multidimensionale e integrando i vari aspetti che ne influenzano l'adozione e l'implementazione nei sistemi sanitari. Come anticipato, il modello è organizzato in 9 domini principali e ognuno di questi è costituito da una serie di questioni chiave, che guidano gli esperti nella raccolta e nella valutazione delle evidenze disponibili. Questo approccio favorisce una valutazione comprensiva e standardizzata, capace di informare decisioni basate sull'evidenza a livello locale, nazionale e transnazionale, facilitando il confronto tra tecnologie sanitarie in diversi contesti e promuovendo la trasparenza e la replicabilità delle valutazioni. In questo *framework*, gli impatti ambientali sono solo accennati in due temi relativi al dominio della sicurezza, nello specifico: "*Quali rischi per il pubblico e per l'ambiente possono derivare dall'uso della tecnologia?*" e "*Come è possibile ridurre i rischi per la sicurezza dell'ambiente?*". Alla luce di ciò, si pone il tema di come sia più opportuno integrare gli impatti ambientali nei processi di HTA, per esempio sviluppando un dominio separato dedicato oppure integrando tali impatti trasversalmente nei diversi domini, attraverso la creazione di temi specifici. Sicuramente la prima prospettiva, per la natura della classificazione dei domini, rientrerebbe tra i domini non clinici, che, in conformità con il

Regolamento Europeo sull'HTA, ricadono sotto la competenza dei singoli Stati Membri.

### Il Life Cycle Assessment e gli impatti ambientali

Come sottolineato nell'introduzione, l'approccio fornito dal *Life Cycle Assessment* (LCA) prevale nel dibattito accademico, per la misurazione degli impatti ambientali. Le emissioni di anidride carbonica (CO<sub>2</sub>) rappresentano l'aspetto ambientale più frequentemente discusso, costituendo circa il 75% dei gas serra (GHG) a livello globale. Di conseguenza, la CO<sub>2</sub> viene spesso utilizzata come unità di misura equivalente (CO<sub>2</sub>e), che consente di confrontare le emissioni di diversi GHG in base al loro potenziale di riscaldamento globale (11-13). In ambito sanitario, emergono due principali tecniche (8,6). La prima, l'*Environmentally Extended Input-Output Analysis* (EEIOA), o analisi *input-output* estesa ambientalmente, è una metodologia consolidata utilizzata in vari settori. Questo approccio *top-down* si basa su tabelle *input-output* economiche specifiche di un Paese per stimare le emissioni di carbonio medie per unità di *output* prodotto in un determinato settore, offrendo stime aggregate e sistematiche (8). La seconda tecnica, *Process-based Life Cycle Assessment* (P-LCA), o analisi del ciclo di vita basata sui processi, adotta un approccio *bottom-up* più granulare (6). Questa metodologia consente di stimare le emissioni a un livello dettagliato, considerando ciascuna attività svolta all'interno dei processi interconnessi lungo la catena del valore, inclusi le fasi di utilizzo delle materie prime e il consumo energetico. Sebbene la tecnica P-LCA sia più precisa, presenta come limite la necessità di disporre di una grande quantità di dati. In generale, il LCA è uno strumento utilizzato in molti settori e sebbene sia considerato un approccio esaustivo per analizzare gli impatti ambientali (14,15), la sua applicazione completa è spesso limitata dalla carenza di dati granulari. Questo porta a concentrare l'analisi solo su fasi specifiche del ciclo di vita per le quali sono disponibili dati sufficienti. L'interesse per il LCA è aumentato rapidamente negli anni '90, periodo in cui apparvero le prime pubblicazioni scientifiche rilevanti (16). Da quel momento, si è assistito a un notevole progresso e a un'armonizzazione della metodologia, culminati nella creazione di uno standard internazionale (ISO, 2006 a, b) (15), che fornisce Linee Guida dettagliate per l'analisi del ciclo di vita, definendo i principi, i requisiti e la struttura generale per valutare gli impatti ambientali di un prodotto, di un processo o di un servizio. Diverse iniziative internazionali sono state avviate con l'obiettivo di promuovere un consenso e di fornire raccomandazioni, tra cui quelle promosse dalla Commissione Europea che ha proposto il metodo *Product Environmental Footprint* (PEF) come approccio comune per misurare le prestazioni ambientali (Raccomandazione della Commissione Europea 2021/2279). Il PEF è un metodo basato sul LCA per quantificare gli impatti ambientali di prodotti (beni o servizi). L'obiettivo principale delle informazioni fornite dal PEF è ridurre gli impatti ambientali di beni e servizi, tenendo conto delle attività lungo l'intera catena di approvvigionamento.

Applicazione della metodologia del LCA a una tecnologia sanitaria

Si propone una riflessione circa l'applicazione del *Life Cycle Assessment* (LCA) alle tecnologie sanitarie, con l'intento di alimentare il dibattito circa l'integrazione degli aspetti ambientali in aggiunta a quelli già previsti nell'*HTA Core Model*. In particolare, gli Autori hanno costruito una matrice di analisi, mettendo in riga le fasi minime del ciclo di vita identificate dal PEF e in colonna alcune tecnologie sanitarie tipicamente valutate nell'ambito di un processo di HTA. Nello specifico, le fasi del ciclo di vita includono: i) acquisizione delle materie prime e pre-lavorazione, comprendente la produzione di parti e componenti; ii) fabbricazione del prodotto principale; iii) distribuzione, che include distribuzione e stoccaggio dei prodotti; iv) uso del prodotto; v) fine vita, che contempla la dismissione o il riciclaggio dei prodotti. Le tecnologie considerate in colonna invece sono: farmaci, telemedicina e *device* medici. Sulla base di questa matrice, sono stati esaminati e comparati alcuni articoli pubblicati nel *repository Healthcare LCA* (17), che raccoglie studi relativi alla misurazione degli impatti ambientali delle tecnologie sanitarie. Gli articoli selezionati dagli Autori dovevano concentrarsi sugli impatti ambientali di tecnologie sanitarie specifiche (farmaci, telemedicina e *device* medici) e includere analisi dettagliate sulle fasi del ciclo di vita (per esempio, fabbricazione, distribuzione, uso, fine vita). Lo scopo è quello di stimolare una riflessione sui momenti chiave del ciclo di vita da considerare e sugli specifici impatti ambientali.

La Tabella 1 evidenzia come le diverse fasi del PEF siano più o meno rilevanti, in termini di impatti ambientali, rispetto alla tecnologia oggetto di analisi. La rilevanza delle diverse fasi del ciclo di vita delle tecnologie analizzate è stata determinata in base all'entità degli impatti ambientali, positivi o negativi, come documentato nei *paper* selezionati. Le categorie di valutazione, "molto rilevante", "moderatamente rilevante" e "poco rilevante", riflettono il grado di impatto attribuito a ciascuna fase, calcolato mediante indicatori quali le emissioni di CO<sub>2</sub> equivalente, il consumo energetico e l'utilizzo di risorse. In altre parole, una fase caratterizzata da un impatto ambientale più significativo, sia esso migliorativo o peggiorativo, viene considerata più rilevante nella valutazione complessiva. Nella fase di acquisizione delle materie prime e pre-lavorazione, i farmaci risultano particolarmente impattanti a causa dell'uso intensivo di materie prime e di solventi durante la sintesi chimica dei principi attivi. Parvatker (18) e Cespi (19) dimostrano come questa fase comporti un significativo consumo energetico e alti livelli di emissioni di CO<sub>2</sub>. Al contrario, nella telemedicina, questa fase è meno rilevante, poiché l'impatto ambientale deriva principalmente dalla produzione di dispositivi elettronici, un processo comunque importante ma secondario rispetto all'utilizzo (20,21). Nei *device*, la fase di estrazione dei materiali per gli strumenti monouso, come evidenziato da Chang (22) e Donahue (23), è cruciale, in quanto comporta elevati costi energetici e una maggiore impronta di carbonio.

TABELLA 1 - La rilevanza in termini ambientali delle fasi del *life cycle assessment* rispetto alle diverse tipologie di tecnologie oggetto di analisi

| Fasi del PEF                                          | Farmaci                                                                                                                                                                    | Telemedicina                                                                                                                                                        | Device medici                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Acquisizione delle materie prime e pre-lavorazione | <b>Molto rilevante:</b> L'estrazione di solventi e materiali sintetici, così come la produzione chimica complessa, generano alte emissioni di CO <sub>2</sub> (18,19,24).  | <b>Moderatamente rilevante:</b> I dispositivi elettronici per la telemedicina richiedono un utilizzo di risorse limitate, durante la loro produzione (20,21).       | <b>Molto rilevante:</b> L'estrazione e la produzione di materiali per strumenti chirurgici monouso comportano elevati impatti ambientali (22,23).                                                                             |
| 2. Fabbricazione del prodotto principale              | <b>Molto rilevante:</b> La fabbricazione di farmaci richiede molta energia. Gli inalatori, per esempio, utilizzano gas HFC, contribuendo al riscaldamento globale (18,25). | <b>Rilevante:</b> La produzione di infrastrutture di rete e di dispositivi elettronici per la telemedicina comporta degli impatti ambientali (20,21).               | <b>Rilevante:</b> La fabbricazione di strumenti chirurgici comporta elevate emissioni, specialmente per i prodotti monouso (22,23).                                                                                           |
| 3. Distribuzione e stoccaggio dei prodotti            | <b>Moderatamente rilevante:</b> Il trasporto e lo stoccaggio dei farmaci richiedono risorse significative e generano emissioni (18,19).                                    | <b>Poco rilevante:</b> La fase di distribuzione e fornitura dei dispositivi elettronici è considerata meno impattante rispetto ad altre fasi (26).                  | <b>Moderatamente rilevante:</b> La distribuzione di strumenti chirurgici contribuisce all'impatto ambientale in funzione del peso e della distanza percorsa (23).                                                             |
| 4. Uso del prodotto                                   | <b>Moderatamente rilevante:</b> L'uso di farmaci come gli inalatori comporta emissioni di gas serra (HFC). Gli impatti variano a seconda del tipo di farmaco (13,25).      | <b>Molto rilevante:</b> La telemedicina riduce drasticamente le emissioni legate agli spostamenti dei pazienti. L'impatto è misurato nei Km risparmiati (20,21,26). | <b>Rilevante:</b> L'uso di gas anestetici e l'energia necessaria in sala operatoria, per l'impianto dei <i>device</i> medici, contribuiscono in modo significativo (27,28).                                                   |
| 5. Fine vita (recupero o riciclaggio)                 | <b>Molto rilevante:</b> Lo smaltimento degli imballaggi dei farmaci, specialmente PVC e alluminio, rappresenta una sfida ambientale (13,24).                               | <b>Moderatamente rilevante:</b> I dispositivi elettronici usati per la telemedicina rappresentano una sfida per il riciclaggio (20,26).                             | <b>Molto rilevante:</b> Lo smaltimento di strumenti monouso tramite incenerimento o discarica genera elevate emissioni. Gli strumenti riutilizzabili riducono i rifiuti ma richiedono energia per la sterilizzazione (22,23). |



Durante la fabbricazione del prodotto principale, i farmaci, in particolare gli inalatori e gli anestetici, continuano a essere una fonte significativa di impatti ambientali. Alcuni studi (18,25) mostrano come la produzione e il confezionamento dei farmaci generino elevate emissioni di CO<sub>2</sub>, soprattutto per i prodotti che utilizzano propellenti ad alto potenziale di riscaldamento globale. Nella telemedicina, la produzione di dispositivi elettronici è una fase rilevante dal punto di vista ambientale, in quanto i processi di assemblaggio richiedono materiali energivori e generano emissioni considerevoli (20). Nel contesto dei *device* medici, Donahue (23) e Yang (28) evidenziano che la fabbricazione di strumenti chirurgici monouso, in particolare quelli realizzati in plastica, rappresenta una fase ad alto impatto ambientale, soprattutto in termini di emissioni di CO<sub>2</sub>, rispetto agli strumenti riutilizzabili. In particolare, vengono analizzati gli impatti associati alle cuffie utilizzate dall'equipe chirurgica, che possono essere monouso o riutilizzabili, e ai dispositivi per la gestione delle vie aeree, come maschere e tubi endotracheali.

La fase di distribuzione e stoccaggio ha un impatto moderato per i farmaci, poiché il trasporto, anche se rilevante, contribuisce in misura inferiore rispetto alla produzione (18,19). Nei *device*, sebbene la distribuzione degli strumenti abbia un impatto, esso risulta inferiore rispetto ad altre fasi, come sottolineato da Donahue (23). Lo stesso vale per la telemedicina.

La fase di uso del prodotto assume un'importanza centrale per la telemedicina, poiché l'assenza di viaggi fisici dei pazienti riduce drasticamente le emissioni legate al trasporto; il consumo di energia durante le visite virtuali rappresenta una fonte di emissioni che rimane tuttavia limitata (20,21). Nei farmaci, l'uso è particolarmente rilevante per gli inalatori, che rilasciano gas serra durante l'uso (13,25). Nei *device* medici, i gas anestetici e il consumo energetico nelle sale operatorie sono i principali responsabili delle emissioni (27,28).

Infine, nella fase di fine vita, i farmaci, in particolare gli imballaggi in PVC e alluminio, rappresentano una sfida significativa in termini di smaltimento e riciclaggio (13,24). I dispositivi elettronici utilizzati per la telemedicina presentano difficoltà per il riciclaggio e lo smaltimento, ma con un impatto inferiore rispetto agli strumenti monouso chirurgici (20). Per i *device* medici, il fine vita degli strumenti monouso è una fase altamente impattante, in quanto lo smaltimento tramite incenerimento genera emissioni notevoli, mentre gli strumenti riutilizzabili riducono la quantità di rifiuti ma richiedono risorse per la sterilizzazione (22,23).

In sintesi, i risultati fanno emergere come gli impatti ambientali varino significativamente a seconda della tecnologia sanitaria analizzata, con ciascuna fase del ciclo di vita che presenta sfide e opportunità specifiche per la riduzione delle emissioni e degli impatti ambientali complessivi.

## Conclusioni

Le analisi evidenziano come ogni tecnologia sanitaria presenti determinanti ambientali unici, che richiedono approcci mirati per la riduzione dell'impatto ambientale. I farmaci, specialmente quelli che utilizzano processi chimici complessi e materiali di confezionamento ad alta intensità, mostrano

un'impronta significativa nelle fasi di acquisizione delle materie prime, di fabbricazione e di smaltimento. Al contrario, la telemedicina rappresenta un'opportunità per ridurre drasticamente le emissioni legate al trasporto. Per i *device* medici, il principale contributo alle emissioni proviene dalla produzione e dallo smaltimento di strumenti monouso, con notevoli impatti anche nell'uso di gas anestetici e nel mantenimento delle condizioni operative. Queste differenze sottolineano l'importanza di un approccio specifico e settoriale nell'adozione di strategie di mitigazione degli impatti ambientali, integrando strumenti come il PEF nelle valutazioni di tecnologie sanitarie per promuovere pratiche più sostenibili nel settore sanitario. Tuttavia, due delle principali sfide emerse riguardano la limitata disponibilità di dati e la difficoltà di ricondurre gli impatti ambientali a specifiche tecnologie, problematiche che ostacolano una valutazione completa e accurata. Alla luce di queste riflessioni, partire dall'*HTA Core Model* appare auspicabile per ampliare una metodologia condivisa che possa evolvere al fine di integrare la valutazione dell'impatto ambientale, offrendo un processo trasparente e comprensibile. Questo approccio è particolarmente rilevante in un contesto in cui i sistemi sanitari sono sempre più chiamati ad adottare nuove tecnologie, spesso associate a costi elevati, e a prendere decisioni rapide. Sebbene il *framework* delineato in questo lavoro consideri solo alcuni aspetti, il dibattito sull'integrazione della prospettiva ambientale nell'HTA continuerà sicuramente nei prossimi anni, data la complessità delle connessioni e dei criteri di misurazione da includere nel processo di valutazione.

## Disclosures

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

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

## Bibliografia

1. Goodland R. The Concept of Environmental Sustainability. *Annu Rev Ecol Syst.* 1995;26(1):1-24. [CrossRef](#)
2. Goodland R, Daly H. Environmental Sustainability: universal and Non-Negotiable. *Ecol Appl.* 1996;6(4):1002-1017. [CrossRef](#)
3. WHO. Countries commit to develop climate-smart health care at COP26 UN climate conference. In 2021. [Online](#) (Accessed November 2024)
4. Howard C, MacNeill AJ, Hughes F, et al. Learning to treat the climate emergency together: social tipping interventions by the health community. *Lancet Planet Health.* 2023;7(3):e251-e264. [CrossRef PubMed](#)
5. Pichler PP, Jaccard IS, Weisz U, Weisz H. International comparison of health care carbon footprints. *Environ Res Lett.* 2019;14(6):064004. [CrossRef](#)
6. McAlister S, Morton RL, Barratt A. Incorporating carbon into health care: adding carbon emissions to health technology assessments. *Lancet Planet Health.* 2022;6(12):e993-e999. [CrossRef PubMed](#)
7. Schuitmaker-Warnaar TJ, Fruytier S, Gunn C. OP80 'Green Metrics' – Incorporating Environmental Dimensions In Health Technology Assessment. *Int J Technol Assess Health Care.* 2022;38(S1):S30-S30. [CrossRef](#)



8. Marsh K, Ganz M, Nørtoft E, Lund N, Graff-Zivin J. Incorporating Environmental Outcomes into a Health Economic Model. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016;32(6):400-406. [CrossRef PubMed](#)
9. Polisena J, De Angelis G, Kaunelis D, Gutierrez-Ibarluzea I. Environmental Impact Assessment of a Health Technology: A Scoping Review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(3):317-326. [CrossRef PubMed](#)
10. Bobini M, Cicchetti A. Integrating environmental sustainability into health technology assessment: an international survey of HTA stakeholders. *Int J Technol Assess Health Care*. 2024;40(1):e64. [CrossRef PubMed](#)
11. Desterbecq C, Tubeuf S. Inclusion of environmental spillovers in applied economic evaluations of healthcare products: A scoping review. *Value Health*. 2023;26(8):1270-1281. [CrossRef](#)
12. Pekarsky BAK. The inclusion of comparative environmental impact in health technology assessment: practical barriers and unintended consequences. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(5):597-599. [CrossRef PubMed](#)
13. Ortsäter G, Borgström F, Baldwin M, Miltenburger C. Incorporating the environmental impact into a budget impact analysis: the example of adopting RESPIMAT® re-usable inhaler. *Appl Health Econ Health Policy*. 2020;18(3):433-442. [CrossRef PubMed](#)
14. Finnveden G, Hauschild MZ, Ekvall T, et al. Recent developments in Life Cycle Assessment. *J Environ Manage*. 2009;91(1):1-21. [CrossRef PubMed](#)
15. ISO International Organization for Standardization. ISO 14040: 2006 Environmental management-life cycle assessment-principles and framework. [Online](#) (Accessed November 2024)
16. Guinée J, Heijungs R. A proposal for the classification of toxic substances within the framework of life cycle assessment of products. *Chemosphere*. 1993;26(10):1925-1944. [CrossRef](#)
17. Drew J, Christie SD, Rainham D, Rizan C. HealthcareLCA: an open-access living database of health-care environmental impact assessments. *Lancet Planet Health*. 2022;6(12):e1000-e1012. [CrossRef PubMed](#)
18. Parvatker AG, Tunceroglu H, Sherman JD, et al. Cradle-to-Gate Greenhouse Gas Emissions for Twenty Anesthetic Active Pharmaceutical Ingredients Based on Process Scale-Up and Process Design Calculations. *ACS Sustain Chem& Eng*. 2019;7(7):6580-6591. [CrossRef](#)
19. Cespi D, Beach ES, Swarr TE, et al. Life cycle inventory improvement in the pharmaceutical sector: assessment of the sustainability combining PMI and LCA tools. *Green Chem*. 2015;17(6):3390-3400. [CrossRef](#)
20. Lokmic-Tomkins Z, Davies S, Block LJ, et al. Assessing the carbon footprint of digital health interventions: a scoping review. *J Am Med Inform Assoc*. 2022;29(12):2128-2139. [CrossRef PubMed](#)
21. Savoldelli A, Landi D, Rizzi C. Exploring the Environmental Impact of Telemedicine: A Life Cycle Assessment. In: Hayn D, Pfeifer B, Schreier G, Baumgartner M, eds. *Studies in Health Technology and Informatics*. [Internet] IOS Press; 2024. [Online](#) (Accessed November 2024)
22. Chang JH, Woo KP, Silva de Souza Lima Cano N, et al. Does reusable mean green? Comparison of the environmental impact of reusable operating room bed covers and lift sheets versus single-use. *Surgeon*. 2024;22(4):236-241. [CrossRef PubMed](#)
23. Donahue LM, Petit HJ, Thiel CL, Sullivan GA, Gulack BC, Shah AN. A Life Cycle Assessment of Reusable and Disposable Surgical Caps. *J Surg Res*. 2024;299:112-119. [CrossRef PubMed](#)
24. Sharma RK, Sarkar P, Singh H. Assessing the sustainability of a manufacturing process using life cycle assessment technique—a case of an Indian pharmaceutical company. *Clean Technol Environ Policy*. 2020;22(6):1269-1284. [CrossRef](#)
25. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, Hedberg M, Sharma R, Wilkinson AJK. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. *Thorax*. 2020;75(1):82-84. [CrossRef PubMed](#)
26. Sillcox R, Gitonga B, Meiklejohn DA, et al. The environmental impact of surgical telemedicine: life cycle assessment of virtual vs. in-person preoperative evaluations for benign foregut disease. *Surg Endosc*. 2023;37(7):5696-5702. [CrossRef PubMed](#)
27. Nakarai H, Kwas C, Mai E, et al. What Is the Carbon Footprint of Adult Spinal Deformity Surgery? *J Clin Med*. 2024;13(13):3731. [CrossRef PubMed](#)
28. Yang L, Hubert J, Gitundu S, Brovman E, Cobey F. Carbon Footprint of Total Intravenous and Inhalation Anesthesia in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(6):1314-1321. [CrossRef PubMed](#)

# Cost of illness of Heart Valve Diseases (HVDs): A real-world analysis in Italy

Paolo Sciattella, Matteo Scortichini

Centre for Economics and International Studies – Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** Heart valve diseases constitute a significant public health challenge with substantial clinical and economic implications. The ageing population, coupled with advancements in surgical techniques, has led to increased hospitalizations for cardiac valve interventions over the past decade. Despite progress, the economic burden of heart valve diseases remains underexplored, particularly in the context of the Italian healthcare system. This study aims to comprehensively assess the economic burden of heart valve diseases in Italy through a real-world analysis.

**Methods:** Using data from the national Italian Hospital Discharge Records (SDO), we identified the number of adult patients undergoing interventions on the aortic, mitral, and tricuspid valves, along with the associated costs borne by the National Health System. Additionally, we estimated indirect costs by analyzing social security benefit applications related to valve diseases from 2016 to 2019.

**Results:** A notable rise in hospitalizations for cardiac valve interventions, particularly for the aortic (+53.3%) and mitral valves (+29.5%) was revealed through the study period. In-hospital mortality rates declined, reflecting advancements in perioperative care. The economic burden of heart valve diseases in Italy was substantial, with hospitalization costs reaching €808 million in 2018. Social security benefit applications also increased, adding an annual cost of €29 million.

**Conclusions:** Heart valve diseases represent a growing clinical and socio-economic challenge in Italy. This study underscores the imperative for a multidisciplinary approach to effectively manage these conditions. Emphasizing prevention, early diagnosis, and timely interventions is crucial to mitigate the economic impact and enhance the quality of life for patients.

**Keywords:** Direct costs, Economic burden, Heart Valve Diseases (HVD), Indirect costs, Italy, Real-world evidence

## Introduction

Diseases of the heart valves can be present from birth (congenital valve diseases) or develop throughout life as a result of various pathologies (1). These conditions involve a malfunction in controlling blood flow due to either damage or a defect in one of the four heart valves (mitral, aortic, pulmonary, and tricuspid) (2). The narrowing of heart valves leads to stenosis, while imperfect valve closure causes blood to flow back (regurgitation), resulting in insufficiency (2). Stenosis and insufficiency can occur individually or together

and may affect one or more valves simultaneously (combined valve diseases) (1). The mitral and aortic valves, being subjected to higher pressure load, are more commonly affected than the tricuspid valve, which is rarely involved and typically refers to congenital anomalies (1). Symptoms caused by valve diseases can be managed with medications, but in cases of significant valve defects, reparative or replacement surgery for malfunctioning valves may be necessary (2).

Among valve diseases, aortic stenosis is the most common (3,4), with a prevalence of 2% in subjects over 65 years old (5) and a 12-month mortality rate exceeding 30% in treated symptomatic patients across in the western world (6). Mitral valve regurgitation also has a high prevalence, estimated at around 20 million cases worldwide, with 34,000 associated deaths in 2019 (6,7). A high heterogeneity in the prevalence rates of aortic valve regurgitation has been reported, ranging from 1.6% in a study conducted on the English population over 65 (8), to nearly 5.0% in an American cohort (9). Tricuspid valve regurgitation is the rarest disorder but is associated with a high mortality rate, estimated at 42% at 3 years, according to one study (10).

Received: August 2, 2024

Accepted: January 14, 2025

Published online: February 19, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Matteo Scortichini

email: [matteo.scortichini@uniroma2.it](mailto:matteo.scortichini@uniroma2.it)



An Italian study found a prevalence of approximately 30% for mild to moderate valve diseases in the population over 65, a significantly higher figure than previous estimates. The study was based on newly diagnosed patients, often characterized by silent symptoms (11).

Few studies have estimated the direct costs of valve diseases. In the United States, annual direct costs were approximately \$13,000 for symptomatic patients with aortic valve diseases and \$5,000 for those with mitral valve diseases (12). An analysis of a cohort of patients affected by mitral valve regurgitation estimated an average annual cost of around €12,000 (13). Another study estimated direct costs for severe aortic stenosis patients undergoing valve replacement surgery at around €22,000 for Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) and €20,000 for Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) along a 2-year follow-up (14). The direct costs related to tricuspid valve diseases were estimated in another American study, quantifying the annual burden per patient ranging from \$17,000 in patients who had not experienced heart failure or valve regurgitation to over \$42,000 for patients with both outcomes (15).

In Italy, a study comparing the direct costs during a one-year follow-up for patients undergoing TAVI or SAVR estimated mean costs ranging from €2,000 to €3,000, with an additional €30,000 related to the intervention (16). Another Italian study comparing TAVI and Sutureless Aortic Valve Replacement (SU-AVR) estimated, over a 1,310-day follow-up, expenses between €20,000 and €24,000 (17).

Few studies have assessed the indirect costs of valve diseases. European data indicate a productivity loss cost of approximately €11,000 for patients and over €2,000 for caregivers following acute coronary syndrome or heart attack (18).

In Italy, indirect costs related to cardiovascular diseases are estimated to be around €4.5 billion annually, with an increasing trend over time (19).

While previous studies have explored the clinical and economic burden of Heart Valve Diseases (HVDs) in various contexts, there is a lack of comprehensive analyses that integrate both direct healthcare costs and indirect social security expenditures, particularly within the Italian healthcare system.

The aim of this study is to estimate the economic burden of HVDs in Italy through a real-world data analysis.

## Data and methods

### Data

This study was conducted using the Hospital Discharge Records (SDO) for Italy (60 million inhabitants), data were available from 2010 to 2018.

The Italian SDO records all Hospital Discharges (HD), both ordinary and Day-Hospital (DH), from public and accredited hospitals. Each record contains, together with a patient-specific anonymous code, the patient's demographic (age, sex, residence) and clinical information (primary and up to five secondary diagnoses and procedures, Diagnosis-Related Group – DRG).

The National Institute for Social Security (INPS) database collects all applications related to welfare benefits; for this study, only applications resulting in the recognition of the

Attendance Allowance (AA) were considered. The AA is a financial benefit for individuals who are severely disabled or totally incapacitated, necessitating permanent assistance for walking or carrying out daily life activities. This benefit is irrespective of age and income status but requires a total disability (100%) to be recognized, leading to the need for constant care. Data were available for the period 2016-2019 and only for adult subjects.

Both sources used in this analysis are administrative databases. SDO is used for regional reimbursement. Therefore, information collected in SDO is routinely controlled and certified by regional offices, in terms of accuracy and validity. The Ministry of Health in Italy has defined, in partnership with the Regions, the methodology for the assessment of the entire SDO database. The data collected represent a database of references that meet the monitoring and control requirements of the National Health Service with appropriate levels of accuracy, reliability, and timeliness. The INPS database of social security benefits is a highly reliable source for analyzing the accounting of social assistance measures in Italy. It is managed by the INPS, which ensures rigorous data collection, standardization, and validation processes.

## Methods

The study population included all adult subjects undergoing interventions on the aortic, mitral, and tricuspid valves.

The sample was identified by selecting all acute hospital admissions in ordinary regimen with date of discharge between the 1st of January 2010 and the 31st of December 2018, and a principal or secondary procedure of valvuloplasty or aortic (ICD9CM code 35.11, 35.20, 35.21, 35.22, 35.33), mitral (35.12, 35.23, 35.24) or tricuspid valve replacement (35.14, 35.27, 35.28). We also included acute hospital admissions in ordinary regimen with principal or secondary procedures on the chordae tendineae (35.32) and annuloplasty (35.33), but only if a primary diagnosis of aortic valve (424.1 or 395.x), mitral valve (424.0 or 394.x), or tricuspid valve (424.2 or 397.0) diseases was present.

For the selected population, the distribution of subjects and hospitalizations was calculated by year of discharge. Distribution by sex and age of patients undergoing cardiac valve interventions was estimated, as well as intra-hospital mortality by year of discharge. Resource consumption was estimated by calculating the total number of hospitalization days and the economic value of the selected hospital admissions, assuming that in each region, hospitalizations were remunerated according to the values of the national reference rates (DM 18/10/2012). All analyses were stratified by type of valve (aortic, mitral, or tricuspid). The distribution of hospitalizations by year of discharge was also stratified by age group (18-59, 60-69, 70-79, 80+) and Charlson Comorbidity Index (CCI). CCI was estimated for each subject by considering all comorbidities identified in hospitalizations recorded before the first event of intervention related to valves.

To estimate the beneficiaries and costs related to social security benefits for individuals affected by valve diseases, all new applications submitted during the period 2016-2019, with a prevalent diagnosis of diseases and disorders of the

aortic, mitral, or tricuspid valve and recognition of AA were selected. The ICD9CM codes listed previously were used to identify applications for valve diseases. Following a method described elsewhere (20), social security beneficiaries and related costs were estimated through a probabilistic model with a Monte Carlo simulation, to obtain the number of prevalent cases from the incident ones. In summary, the proportion of incident recognitions for valve diseases over the total incident recognitions for AA was calculated. This proportion was then applied to the yearly total of prevalent benefits to estimate those associated with valve diseases. It was assumed that all recipients received the social benefit throughout the entire year, as no data was available on potential benefit revocations. To address potential bias from this assumption, a Monte Carlo simulation was performed. Specifically, gamma distributions were assigned to the benefits provided and annual values, while beta distributions were applied to the percentages.

Total expenditure was determined by multiplying the number of AA beneficiaries by the annual amount granted per recipient, based on the 2018 rate (€6,180). In both analyses—direct and social security costs—nominal values were used, without adjustments for inflation.

## Results

During the period 2010-2018, there was a consistent increase in hospitalizations involving cardiac valve interventions, rising from 24,174 in 2010 to 33,739 (+39.6%, Fig. 1). The rise in hospitalizations affected all valves, with the aortic valve (+53.3%) and mitral valve (+29.5%) experiencing more pronounced increases (Fig. 2).

The increase in the number of hospitalizations during the study period was higher in the elderly patients: the percent

change was equal to +12.8% in patients aged 18-59, +14.4% in the age group 60-69, +32.3% in the age group 70-79 and +153.3% in patients over 79 years of age (Fig. 3). No change was observed when restricting the analysis to patients with 0 comorbidities (0.0%), while an increase was observed in patients with CCI equal to 1 (+62.2%), in those with CCI between 2 and 3 (+143.4%) and in those with an index higher than 3 (+460.4%). The same trend was confirmed by looking at the yearly distribution of hospitalizations by CCI within age groups (Fig. S1), with the highest increase observed in patients over 79 years of age and with CCI index higher than 3 (+871.9%). The number of hospitalizations by CCI and age group is reported in Table S1.

In 2018, most hospitalizations involved single interventions on the aortic valve (62.1%), followed by those on the mitral valve (25.5%), while single interventions on the tricuspid valve represented only 1.0% of the selected cases. The remaining 11.4% of hospitalizations involved interventions on two or more valves, with 50.5% of these being combined interventions on the aortic and mitral valves (Fig. S2).

Most patients undergoing intervention on the aortic or mitral valve were males (58.4% and 59.5%, respectively), while for the tricuspid valve, the proportion of females was higher (56.9%). The overall mean age of patients for the selected hospitalizations was 70 years, yet with significant differences based on the valve interest: 73 years for the aortic valve, 65 for the mitral valve, and 56 for the tricuspid valve (Fig. 4).

In 2018, hospitalizations for cardiac valve interventions were 33,739, resulting in a total of 504,312 hospitalization days and an economic value of €808 million. The average length of stay was 14.9 days (14.0 for aortic valve interventions, 14.9 for mitral valve, and 21.0 for tricuspid valve interventions). The average estimated cost per hospitalization was

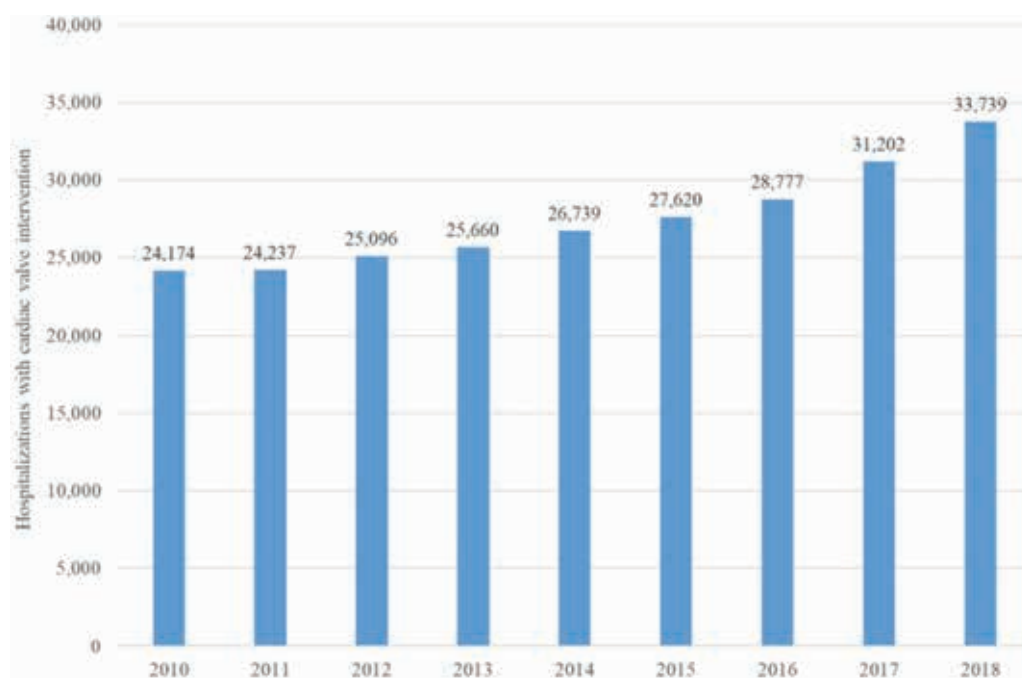


**FIGURE 1** - Number of hospitalizations with cardiac valve intervention per year of discharge.

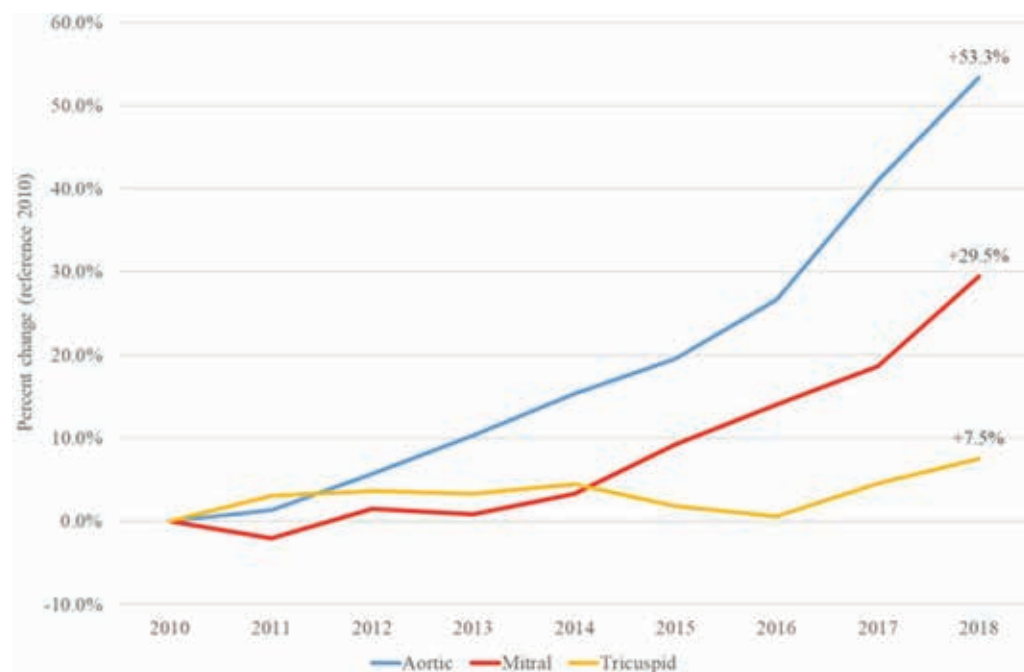


**FIGURE 2** - Percentage Change (%) in the number of hospitalizations with interventions on the cardiac valves by type and year of discharge (reference year 2010).

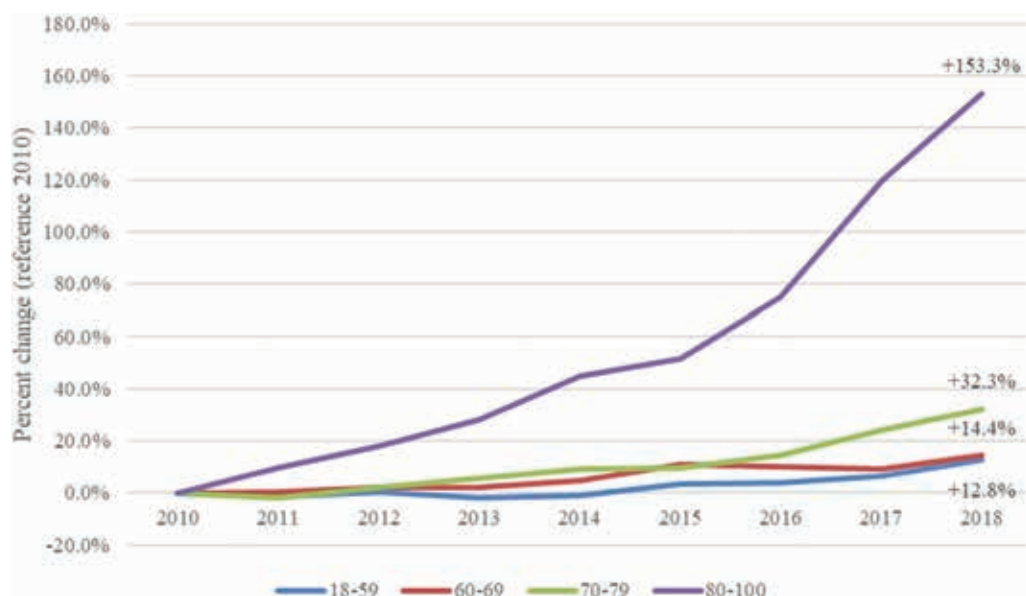


**FIGURE 3** - Percent change (%) in the number of hospitalizations with interventions on the cardiac valves by age category and year of discharge (reference year 2010).

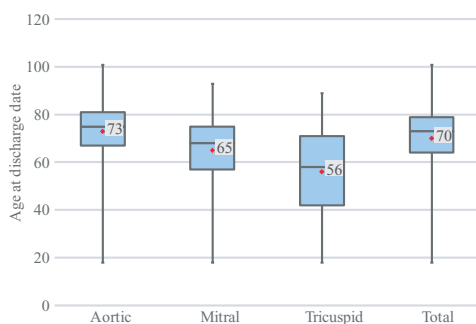
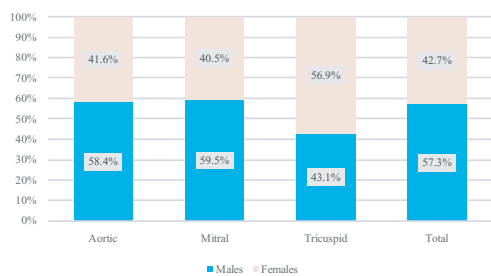


**FIGURE 4** - Distribution by gender and age of patients undergoing cardiac valve interventions.

€23,949 (€23,817 for aortic, €23,886 for mitral, and €25,423 for tricuspid valve interventions). Over time, there was an observed increase in the average annual cost per patient (+4.3%, Table 1).

**TABLE 1** - Length of stay and average cost per admission for cardiac valve interventions

| Procedure    | Mean length of stay | Mean cost       |
|--------------|---------------------|-----------------|
| Aortic       | 14.0                | 23,817 €        |
| Mitral       | 14.9                | 23,886 €        |
| Tricuspid    | 21.0                | 25,423 €        |
| Combinations | 19.5                | 24,691 €        |
| <b>TOTAL</b> | <b>14.9</b>         | <b>23,949 €</b> |

During the study period, in-hospital mortality has consistently decreased for the aortic valve (4.5% in 2010 to 3.1% in 2018) and mitral valve (5.3% in 2010 to 3.2% in 2018). The trend for tricuspid valve mortality, although decreasing, has been less regular due to the low number of cases (9.1% in 2010 to 6.4% in 2018, Fig. 5).

Between 2016 and 2019, a total of 12,406 applications for social security benefits were submitted with diagnoses of diseases or disorders of the heart valves. Requests related to the aortic valve accounted for 53.6% of the total, those for diseases or disorders of the mitral valve for 41.0%, while only 5.4% reported a diagnosis related to the tricuspid valve. There was a significant increase in the number of requests during the study period, with the greatest increment observed for the aortic valve (+39.4%), followed by the tricuspid valve (+32.7%), and the mitral valve (+25.6%, Fig. 6).

Two percent of the requests were rejected, regardless of the affected valve. While 37% of the requests related to the aortic valve resulted in partial disability recognition, for the

mitral and tricuspid valves, this applied to half of the submitted requests. Consequently, a higher prevalence of total disability recognitions (25% compared to 21% for mitral and tricuspid) and recognition of total disability with AA (36% compared to 27% and 28%, respectively) was estimated for the aortic valve (Fig. 7).

On average, each year, 2,814 beneficiaries of social security benefits with diseases or disorders of the aortic valve were estimated, while recipients for the mitral and the tricuspid valve were 1,628 and 221, respectively. The average annual expenditure amounted to €28.9 million (Table 2).

## Discussion

The aim of this study was to estimate the expenditure related to HVDs in Italy through an analysis of real-world data. This study provided a detailed overview of the prevalence and economic burden of HVDs in Italy, utilizing real data from the Italian national SDO and requests for social security benefits.

The analysis revealed a consistent increase in hospitalizations for cardiac valve interventions during the period 2010-2018, with a higher incidence of interventions on the aortic and mitral valves, with respect to the tricuspid ones. The population undergoing these interventions had an average age of around 70 years, but with significant differences depending on the involved valve. The findings of our study are consistent with several previous studies that have highlighted a significant rise in hospitalizations for cardiac valve interventions over the years. As a matter of fact, the literature confirms these findings for the aortic (21-23), the mitral (24,25), and the tricuspid valve (26,27). This could be attributed to several factors, including the ageing population, improvements in surgical techniques, increased awareness of valve pathologies, and the rising prevalence of chronic

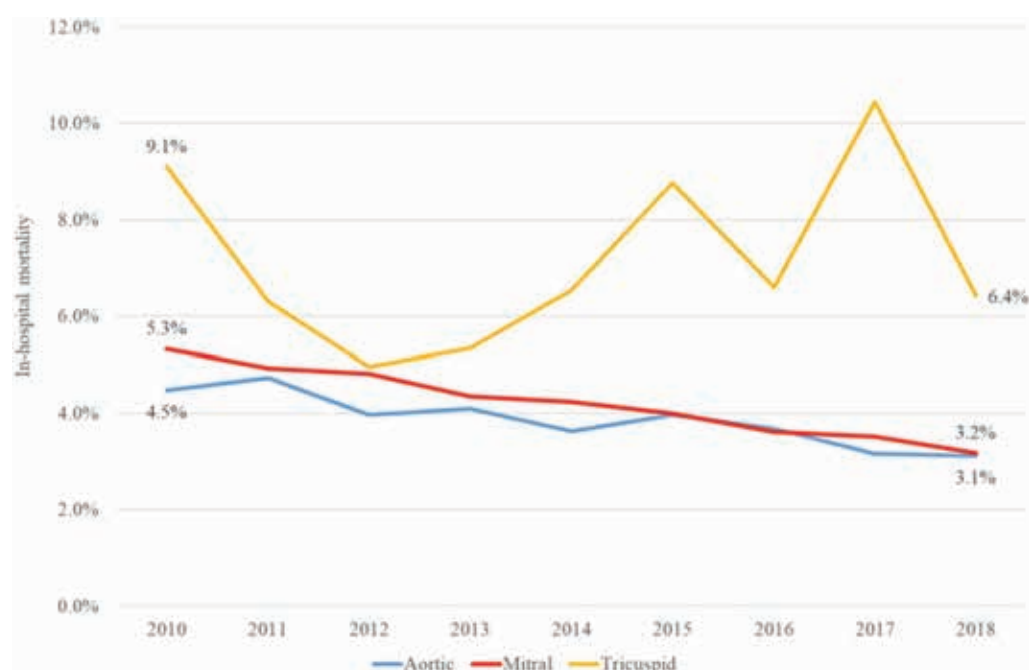


**FIGURE 5** - In-hospital mortality for cardiac valve interventions.

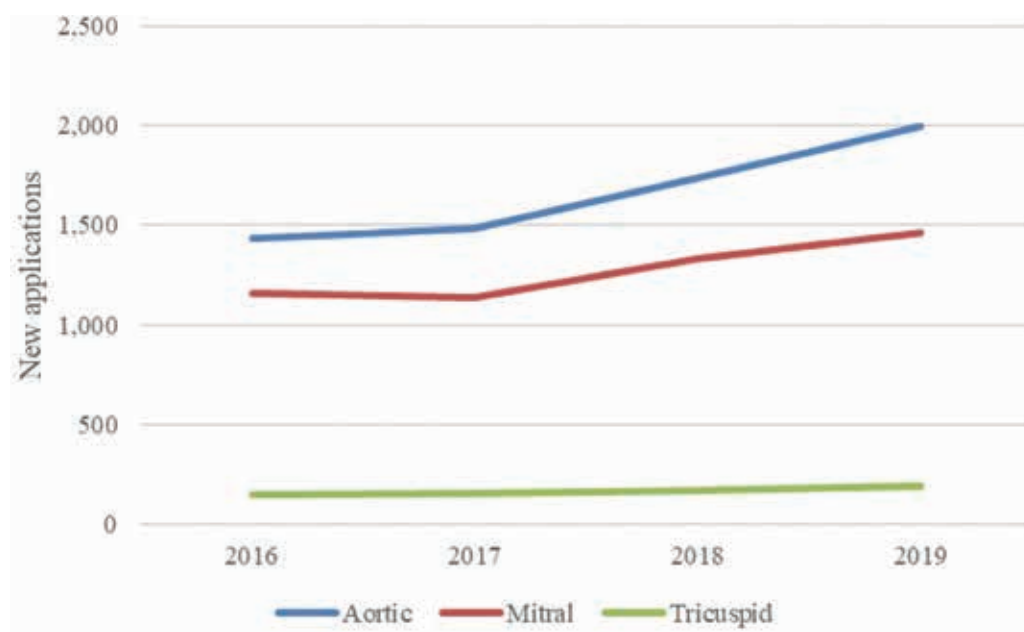


**FIGURE 6** - New applications for social security benefits, by year and type.

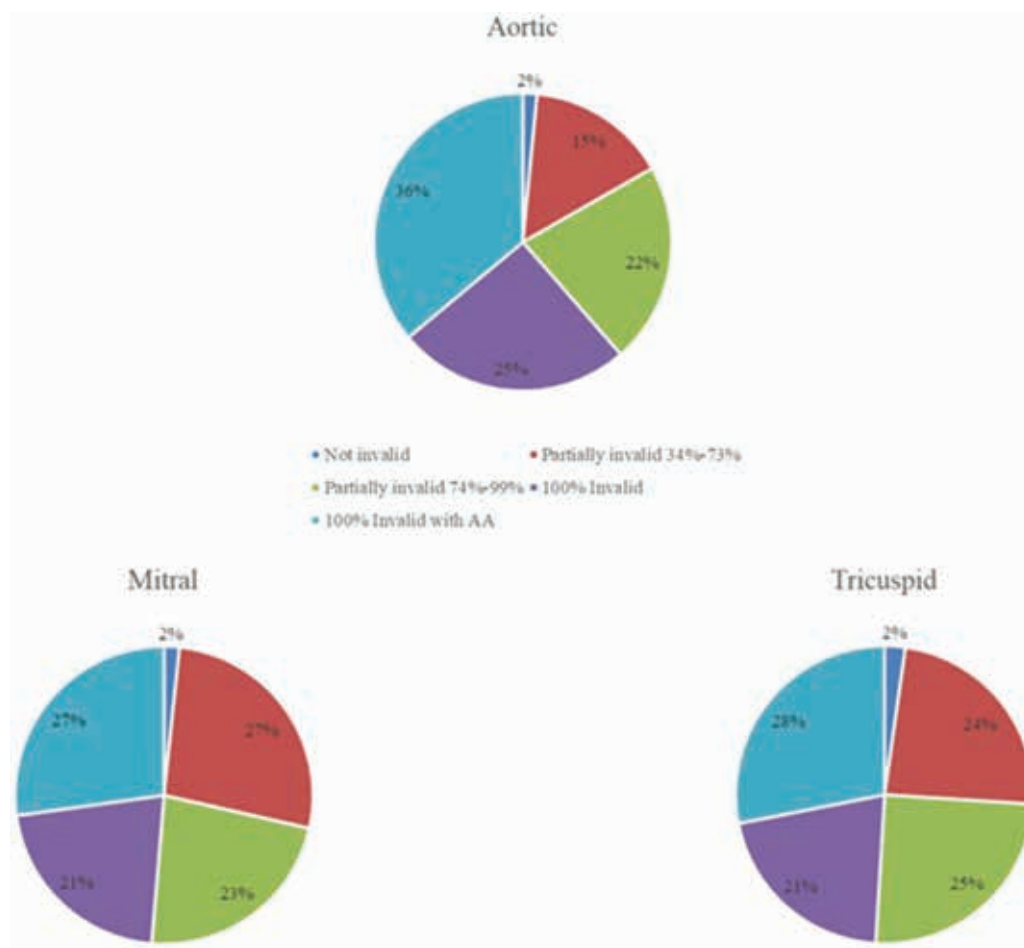


**FIGURE 7** - Distribution of new applications by type and outcome.

**TABLE 2** - Mean annual beneficiaries and expenditure of social security benefits for valve diseases or disorders

|                 | Mean annual beneficiaries | Mean annual cost   |
|-----------------|---------------------------|--------------------|
| Aortic valve    | 2,814                     | €17,412,487        |
| Mitral valve    | 1,628                     | €10,074,088        |
| Tricuspid valve | 221                       | €1,365,081         |
| <b>Total</b>    | <b>4,663</b>              | <b>€28,851,655</b> |

hypertension, atherosclerosis, and other cardiovascular conditions (28). Furthermore, the increase in the number of hospitalizations for aortic valve interventions may reflect a rise in the incidence of aortic valve pathologies, such as aortic stenosis or aortic insufficiency, necessitating surgical intervention (29). The analysis revealed a greater increase in hospitalizations between 2010 and 2018 as both patient age and CCI increased. This is likely due to the growing use of the transcatheter approach over the years, which is recommended for older and/or frail patients for whom surgery is unsuitable (30,31).

The distribution of hospitalizations by type of intervention highlights a predominance of single interventions on the aortic valve, followed by interventions on the mitral valve. This could be attributed to different valve pathologies and their respective indications for surgical intervention (28). However, it is important to consider that the distribution may vary based on the demographic characteristics and clinical practices of different contexts.

The analysis of in-hospital mortality showed a consistent decrease over the years for interventions on the aortic and mitral valves. This finding is also supported by literature: a single-center study conducted on a cohort of patients in England for SAVR estimated a decreasing in-hospital mortality from 2.9% in 2000-2005 to 0.7% in 2012-2017 (32). A meta-analysis conducted on subjects undergoing TAVI estimated a 30-day mortality of 10.5% in 2007 and 2.3% in 2016 (33). A similar trend, although with a less pronounced reduction (more similar to the estimates obtained in this study), is observed for the mitral valve (25). The evidence is more uncertain regarding the tricuspid valve: one study reported a consistent trend over time in in-hospital mortality in patients with tricuspid valve diseases (34), while another article that analyzed mortality related to tricuspid valve regurgitation estimates a strongly positive trend during the period 2013-2018 (35). In general, these results suggest improvements in perioperative management, surgical techniques, and postoperative intensive care (36). However, mortality rates still remain significant, highlighting the complexity of these procedures and the need for careful monitoring of the quality of care and long-term follow-up for patients undergoing intervention.

The overall expenditure related to HVDs was significant, with an economic value of €808 million in 2018 for hospitalizations alone. The average cost per hospitalization was estimated to be €23,949, with higher expenditure (and average length of stay) for hospitalizations related to the tricuspid valve compared to the overall average. The

estimated cost related to valve interventions was slightly lower compared to that reported in a similar study (16). A study conducted using real-world data in Spain reported results similar to ours, with a hospitalization cost for SAVR of €26,684 and for TAVI of €14,940 (37). As for the mitral valve, a study on a cohort of patients in the United Kingdom undergoing intervention reported an average cost of around £16,000 (38). Studies on the direct costs of tricuspid valve intervention were conducted in the United States and reported non-comparable costs due to the different functioning of healthcare systems (39,40). These data confirmed the considerable economic burden of HVDs on the Italian healthcare system, emphasizing the importance of timely and effective interventions to reduce the costs associated with hospitalizations.

The analysis of requests for social security benefits revealed a significant increase in applications for HVDs and disorders. In particular, requests related to the aortic valve showed a more pronounced increase, followed by those concerning the tricuspid and mitral valves. This result contradicts the findings of the 2019 Global Burden of Disease, which estimates a negative temporal trend for cardiovascular diseases in terms of Disability Adjusted Life Years (DALYs) (41).

The estimate of social security benefits costs revealed an annual expenditure of €28.9 million. In our analysis, these costs constitute a minor fraction of the overall economic burden, which is primarily driven by hospital admissions. This expense category only partially represents the total indirect costs related to overall cardiovascular diseases, which could explain the cost trend going against expectations (19).

Although this study, to the best of our knowledge, is among the first to provide a comprehensive description of the epidemiology and economic burden of HVDs in Italy, using real-world data, some limitations must be acknowledged. First, the use of SDO limits the scope of the study to hospital-based interventions, excluding non-surgical treatments and outpatient care. Consequently, the study may underestimate the overall number of patients affected by HVDs, particularly those managed conservatively or with comorbidities that preclude surgical interventions. Additionally, the social security data used in this study is limited to applications for disability and attendance allowances. This approach may underrepresent the indirect costs borne by patients and their families, such as productivity losses for family members providing care or out-of-pocket expenses for medications, specialist visits, and home-based rehabilitation. Third, our study didn't take into account potential regional disparities in the treatment of valve diseases. The decentralized structure of Italy's healthcare system often results in regional differences in the management and treatment of diseases. These differences can stem from variations in economic resources, healthcare infrastructure, and the availability of specialized centers. Regional disparities can influence both access to care and patient outcomes, potentially creating inequities across the country (30). Factors such as procedural volumes, availability of trained specialists, and organizational efficiency of healthcare services contribute to these variations. Higher-volume centers are often associated with better outcomes, highlighting the importance of ensuring equitable

access to specialized care across all regions (42). Finally, this study focuses exclusively on the epidemiological figures and associated costs of clinical cases where an intervention has been performed. As such, the costs related to patients managed conservatively with medical therapy are not included in the analysis. This limitation may lead to an underestimation of the overall economic burden of HVDs, as it excludes a potentially significant subset of patients who do not undergo surgical or transcatheter interventions.

The findings of this study underscore the significant economic burden associated with HVD and highlight the need for targeted policy actions. The PREVASC study, a large-scale registry focused on asymptomatic individuals of age 65+, revealed the substantial prevalence of undiagnosed and underreported valvular heart diseases, particularly in aging populations (43). The analysis revealed that 3 out of 4 patients, despite not having a history of HVDs, presented at least one valve defect. This percentage increased to 87% in patients over 75. Early detection initiatives, such as systematic screening programs for high-risk groups (e.g., individuals over 65 years of age), should be prioritized, including systematic auscultation and routine echocardiograms. These programs could be complemented by raising awareness among non-specialist physicians, to address gaps in detection and diagnosis. Additionally, structured pathways for timely interventions and multidisciplinary follow-up care should be established to optimize outcomes and reduce mortality. Public health efforts should include campaigns to enhance patient engagement and empowerment, ensuring adherence to treatment plans and promoting preventive measures.

## Conclusions

This study highlights the growing impact of HVDs on public health and the Italian healthcare system. HVDs pose a clinically and socioeconomically relevant issue, and the management of these conditions requires a multidisciplinary and personalized approach. Further efforts should be dedicated to the prevention, early diagnosis, and treatment of HVDs to reduce the healthcare burden and improve the quality of life for patients.

## Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

**Funding:** The study was funded by Edwards Lifesciences. The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

**Author contributions:** All authors contributed to the study's conception. PS and FSM developed the study design, PS and MS conducted the statistical analysis and derived the analytical results. The first draft of the manuscript was written by PS and MS. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Data availability statement:** The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

1. Istituto Superiore di Sanità. Valvulopatie. [Online](#) (Accessed August 2024)
2. Ministero della Salute. Malattie Delle Valvole Cardiache. [Online](#) (Accessed August 2024)
3. Azraai M, Gao L, Ajani AE. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Intervention (TAVI) Compared to Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR) in Low- to Intermediate-Surgical-Risk Patients. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020 Sep;21(9):1164-1168. [CrossRef PubMed](#)
4. Doyle MP, Woldendorp K, Ng M, Vallety MP, Wilson MK, Yan TD, Bannon PG. Minimally-invasive versus transcatheter aortic valve implantation: systematic review with meta-analysis of propensity-matched studies. *J Thorac Dis*. 2021 Mar;13(3):1671-1683. [CrossRef PubMed](#)
5. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*. 2014 Sep;30(9):962-970. [CrossRef PubMed](#)
6. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 19;74(20):2529-2532. [CrossRef PubMed](#)
7. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2980-2981. [CrossRef PubMed](#)
8. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J*. 2016;37(47):3515-3522. [CrossRef PubMed](#)
9. Singh JP, Evans JC, Levy D, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 1999;83(6):897-902. [CrossRef PubMed](#)
10. Prihadi EA, van der Bijl P, Gursoy E, et al. Development of significant tricuspid regurgitation over time and prognostic implications: new insights into natural history. *Eur Heart J*. 2018;39(39):3574-3581. [CrossRef PubMed](#)
11. Corriere della Sera. Corriere Salute. Screening per il cuore, la diagnosi precoce potrebbe salvare la vita a 150mila persone l'anno. [Online](#) (Accessed August 2024)
12. Moore M, Chen J, Mallow PJ, Rizzo JA. The direct health-care burden of valvular heart disease: evidence from US national survey data. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:613-627. [CrossRef PubMed](#)
13. Trochu JN, Le Tourneau T, Obadia JF, Caranhan G, Beresniak A. Economic burden of functional and organic mitral valve regurgitation. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(2):88-96. [CrossRef PubMed](#)
14. Galper BZ, Chinnakondepalli KM, Wang K, et al; PARTNER Investigators. Economic Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis and Low Surgical Risk: results from the PARTNER 3 Trial. *Circulation*. 2023;147(21):1594-1605. [CrossRef PubMed](#)
15. Cork DP, McCullough PA, Mehta HS, et al. The economic impact of clinically significant tricuspid regurgitation in a large, administrative claims database. *J Med Econ*. 2020;23(5):521-528. [CrossRef PubMed](#)
16. Berti E, Fortuna D, Bartoli S, et al. [Transcatheter aortic valve implantation versus aortic valve replacement: cost analysis from the regional health service and hospital perspectives]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016;17(12)(suppl 1):22S-30. [PubMed](#)
17. Santarpino G, Lorusso R, Moscarelli M, et al. Sutureless versus transcatheter aortic valve replacement: A multicenter analysis of "real-world" data. *J Cardiol*. 2022;79(1):121-126. [CrossRef PubMed](#)

18. Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(11):1150-1157. [CrossRef PubMed](#)
19. Cebr. The Economic Cost of Cardiovascular Disease from 2014-2020 in Six European Economies. [Online](#) (Accessed August 2024)
20. Russo S, Mariani TT, Migliorini R, Marcellusi A, Mennini FS. The economic burden of musculoskeletal disorders on the Italian social security pension system estimated by a Monte Carlo simulation. *Reumatismo.* 2015;67(2):45-56. [CrossRef PubMed](#)
21. Mauri V, Abdel-Wahab M, Bleiziffer S, et al. Temporal trends of TAVI treatment characteristics in high volume centers in Germany 2013-2020. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(8):881-888. [CrossRef PubMed](#)
22. Stortecky S, Franzoni A, Heg D, et al. Temporal trends in adoption and outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a SwissTAVI Registry analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019;5(3):242-251. [CrossRef PubMed](#)
23. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, et al; FRANCE TAVI Investigators. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):42-55. [CrossRef PubMed](#)
24. Paparella D, Fattouch K, Moscarelli M, et al. Current trends in mitral valve surgery: A multicenter national comparison between full-sternotomy and minimally-invasive approach. *Int J Cardiol.* 2020;306:147-151. [CrossRef PubMed](#)
25. Elbadawi A, Elgendy IY, Mohamed AH, et al. Temporal Trends and Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair and Surgical Mitral Valve Intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020 Dec;21(12):1560-1566. [CrossRef PubMed](#)
26. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2953-2960. [CrossRef PubMed](#)
27. Torres C, Lozier MR, Davidson CJ, et al. In-Hospital Outcomes of Transcatheter Tricuspid Valve Repair: An Analysis From the National Inpatient Sample. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2022;1(5):100414. [CrossRef PubMed](#)
28. Aluru JS, Barsouk A, Saginala K, Rawla P, Barsouk A. Valvular Heart Disease Epidemiology. *Med Sci (Basel).* 2022 Jun 15;10(2):32. [CrossRef PubMed](#)
29. Ambrosy AP, Go AS, Leong TK, et al. Temporal trends in the prevalence and severity of aortic stenosis within a contemporary and diverse community-based cohort. *Int J Cardiol.* 2023;384:107-111. [CrossRef PubMed](#)
30. Masiero G, Musumeci G. Transcatheter aortic valve implantation in Italy: an uneven growth. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(suppl E):E96-E100. [CrossRef PubMed](#)
31. Tarantini G, et al. [Updated SICI-GISE position paper on institutional and operator requirements for transcatheter aortic valve implantation]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2018;19:519-529 [CrossRef PubMed](#)
32. Dimagli A, Sinha S, Caputo M, Angelini GD, Benedetto U. Trend in morbidity and mortality in surgical aortic valve replacement: a retrospective, observational, single-centre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;31(6):796-802. [CrossRef PubMed](#)
33. Mattke S, Schneider S, Orr P, Lakdawalla D, Goldman D. Temporal Trends in Mortality after Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Struct Heart.* 2020;4(1):16-23. [CrossRef](#)
34. Kolte D, Kennedy KF, Passeri JJ, Inglessis I, Elmariah S. Temporal Trends in Prevalence of Tricuspid Valve Disease in Hospitalized Patients in the United States. *Am J Cardiol.* 2020;125(12):1879-1883. [CrossRef PubMed](#)
35. Shariff M, Kumar A, Hirji SA, Majmundar M, Adalja D, Doshi R. Ten Years Mortality Trends of Tricuspid Regurgitation in the United States, 2008 to 2018. *Am J Cardiol.* 2021 Feb 1;140:156-157. [CrossRef PubMed](#)
36. Tan MC, Yeo YH, San BJ, et al. Trends and Disparities in Valvular Heart Disease Mortality in the United States From 1999 to 2020. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(8):e030895. [CrossRef PubMed](#)
37. Areces S, Hernández-Vaquero D, Avanzas P, García-Aranda FJ, Silva J, Morís C. Cost comparison between transcatheter aortic valve implantation and surgical valve replacement using individual data in a Spanish public hospital. *Cir Cardiovasc.* 2021;28(6):317-324. [CrossRef](#)
38. Perin G, Shaw M, Toolan C, Palmer K, Al-Rawi O, Modi P. Cost Analysis of Minimally Invasive Mitral Valve Surgery in the UK National Health Service. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(1):124-131. [CrossRef PubMed](#)
39. Alperi A, Almendárez M, Álvarez R, Moris C, Leon V, Silva I, Hernández-Vaquero D, Pascual I, Avanzas P. Transcatheter tricuspid valve interventions: Current status and future perspectives. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Sep 14;9:994502. [CrossRef PubMed](#)
40. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, Hijazi M, Al-Hallak A, Alkhouli M. Contemporary Trends in the Use and Outcomes of Surgical Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007597. [CrossRef PubMed](#)
41. Masaebi F, Salehi M, Kazemi M, Vahabi N, Azizmohammad Looha M, Zayeri F. Trend analysis of disability adjusted life years due to cardiovascular diseases: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1268. [CrossRef PubMed](#)
42. Agenas. Programma Nazionale Esiti. Edizione 2023. [Online](#) (Accessed August 2024)
43. Amico MA, Busi G, Vannini M, et al. PREVASC: prospective registry of epidemiology of valve disease in asymptomatic Italian subjects [Internet]. 2024. [Online](#) (Accessed August 2024)

# L'assessment e il valore del farmaco: una sintesi dei *focus group* della XXII Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica

Valentina Drago<sup>1</sup>, Tiziana Mele<sup>2</sup>, Francesca Patarnello<sup>3</sup>, Francesca Randon<sup>4</sup>, Cristina Teruzzi<sup>5</sup>, Filippo Drago<sup>6, 7, 8</sup>

<sup>1</sup>General Manager, S.C.F. Studio di Consulenza Farmacologica, Catania - Italy

<sup>2</sup>Managing Director, Lundbeck Italia, Milano - Italy

<sup>3</sup>Vice-President Market Access & Government Affairs, AstraZeneca Italia, Milano - Italy

<sup>4</sup>Pricing, Reimbursement, HEOR & Value Proposition Head - Cancer, Novartis Farma, Milano - Italy

<sup>5</sup>ISPOR Italy Rome Chapter member, Roma - Italy

<sup>6</sup>Clinical Pharmacology Unit-Regional Pharmacovigilance Centre, University Hospital of Catania, Catania - Italy

<sup>7</sup>Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Catania - Italy

<sup>8</sup>Centre for Research and Consultancy in HTA and Drug Regulatory Affairs (CERD), University of Catania, Catania - Italy

## Assessment and value of drugs: report of the focus groups from the XXII National Conference on Pharmaceuticals

The XXII National Conference on Pharmaceuticals, held in Catania from 29 February to 1 March 2024, involved the participation of representatives from more than forty pharmaceutical industries, national authorities, academia, clinicians and clinical pharmacists. The 22<sup>nd</sup> edition represented a key forum for the analysis of value assessment of medicines, focusing on the impact of new European and National regulations, including the Italian Medicines Agency (AIFA) reform and the HTA regulation. This point of view summarizes insights from focus groups discussions that took place during the Conference, highlighting the pillar role of the new HTA regulation for homogenizing the evaluation across Europe, and the importance to strengthen the collaboration among the parties involved from an early phase, and implementing adaptive and flexible assessment, especially for orphan medicines. The re-evaluation of the innovativeness criteria and framework of the Pricing and Reimbursement (P&R) dossier are points raised among the different focus groups, especially for aligning these tools to the upcoming HTA regulation. The proposals emerged could be useful for AIFA, which is facing a reorganization aimed to optimizing the reimbursement process in Italy.

**Keywords:** Access, Health Technology Assessment, HTA regulation, Innovativeness, Orphan drugs

## Introduzione

La XXII Conferenza Nazionale sulla Farmaceutica, tenutasi a Catania dal 29 febbraio al 1° marzo 2024, ha rappresentato un forum importante per l'analisi della valutazione del valore dei medicinali, concentrandosi sull'impatto delle nuove Normative Europee e Nazionali, tra cui la riforma dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) emanata con decreto ministeriale dell'8 gennaio 2024 n° 3 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GURI) il 15 gennaio 2024 (1) e il

nuovo Regolamento (UE) 2021/2282 sull'*Health Technology Assessment* (HTA) (2).

Oltre alla sessione plenaria, che ha visto la partecipazione di Accademia, AIFA, Società Scientifiche e Industria, la Conferenza prevedeva anche un momento di confronto su specifiche tematiche di elevato interesse, attraverso la partecipazione a *focus group*. Pur affrontando tematiche diverse, si è seguito un format analogo che prevedeva l'identificazione dello stato dell'arte, delle criticità e delle proposte. Ogni *focus group* era guidato da una moderatrice, proveniente da una delle aziende partecipanti, supportata nella gestione della discussione, raccolta delle criticità e delle proposte emerse da un facilitatore presente in aula e da un *medical writer* per la redazione finale della presentazione e del documento di sintesi. Inoltre, durante la conferenza le moderatrici hanno avuto anche l'occasione di esporre quanto emerso.

Ai *focus group* hanno preso parte più di 70 partecipanti provenienti da 30 aziende farmaceutiche e professionisti provenienti dal mondo accademico; ad ogni partecipante è stata

Received: January 17, 2025

Accepted: February 15, 2025

Published online: February 25, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Drago

email: [valentinadrigo@essecieffe.it](mailto:valentinadrigo@essecieffe.it)



data la possibilità di scegliere a quale *focus group* partecipare, tra i quattro che riguardavano tematiche diverse:

- aggiornamenti dei criteri di innovatività;
- criticità regolatorie nel disegno dei *trial* clinici;
- farmaci per malattie rare e orfane;
- il nuovo Regolamento HTA.

Le criticità e le proposte emerse che vengono di seguito sintetizzate hanno evidenziato che, pur affrontando tematiche diverse, in realtà vi è un *fil rouge* che passa attraverso queste quattro dimensioni strettamente interconnesse.

### **Focus group: Aggiornamento dei criteri di innovatività**

La discussione all'interno di questo *focus group* ha evidenziato la necessità di ripensare agli attuali criteri per l'attribuzione dell'innovatività (3), considerando il contesto che affronta una fase di importante cambiamento.

Pertanto, sarà importante comprendere l'interdipendenza di tali cambiamenti e come impatteranno sugli attuali criteri per la classificazione dei farmaci innovativi.

Il nuovo Regolamento europeo HTA (2) ha tra i suoi obiettivi la definizione di misure per la valutazione clinica congiunta delle tecnologie sanitarie, il *Joint Clinical Assessment (JCA)*, la scelta dei comparatori sulla base delle alternative terapeutiche a livello europeo e la definizione degli *outcome* di interesse.

Sarà quindi di fondamentale importanza comprendere quale ruolo avrà l'AIFA nella definizione dei PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*) e inoltre come verrà utilizzato il *JCA* nelle stesse valutazioni dell'innovatività.

Partendo da queste considerazioni, si è proceduto con un'analisi critica degli attuali criteri di valutazione dell'innovatività per proporre possibili soluzioni per il futuro, evidenziando a oggi che:

- il coinvolgimento delle Società Scientifiche e delle Associazioni di Pazienti è limitato e non strutturato;
- le rivalutazioni dei farmaci con innovatività condizionata sono limitate;
- il Fondo per i farmaci innovativi non è appropriatamente utilizzato.

Analizzando singolarmente i tre domini (bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove) (4) emerge come il **valore terapeutico aggiunto sia il principale driver di valutazione dell'innovatività** (5-7); inoltre è emerso che la definizione del bisogno terapeutico ha oggi un peso meno rilevante nel giudizio di innovatività e probabilmente richiederebbe il coinvolgimento delle Associazioni di Pazienti per definire il peso che realmente avrebbe l'introduzione della terapia (8-11).

Tuttavia, manca una definizione condivisa di cosa sia "*clinicamente rilevante*" a seconda dell'area terapeutica e gli *endpoint* considerati sono poco flessibili e quindi poco adattabili alle differenti aree terapeutiche o al setting di malattia. Inoltre, anche i criteri per la definizione dei comparatori sono un punto critico e sono correlati anche al ruolo che potrebbero avere le comparazioni indirette e i dati di *Real-World Evidence (RWE)* a supporto degli studi pivotali (12-14).

Per quanto riguarda la qualità delle prove, la metodologia *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)* può presentare dei limiti poco adattabili e trasversali alle diverse aree terapeutiche (15).

Tra le possibili soluzioni trasversali, si annoverano la necessità di **scoping meeting** tra AIFA e Industria come momenti propedeutici alla definizione dei PICO e la ridefinizione del ruolo contestuale di AIFA in modo che abbia più peso nella determinazione dei PICO stessi e tutto ciò al fine di integrare al meglio il *JCA* nel processo di definizione dell'innovatività.

Anche la gestione delle tempistiche di accesso dei farmaci dovrebbe subire un'evoluzione al fine di garantire l'inclusione nei prontuari in modo veloce ed equo in tutte le Regioni (16, 17); a tale scopo le proposte discusse hanno riguardato la possibilità di istituire una gara unica a livello nazionale che possa portare a un'armonizzazione in questo contesto. Per quanto riguarda poi i due gradi di innovatività, è emerso che si potrebbe concedere fin da subito l'accesso al Fondo anche ai farmaci con innovatività potenziale, definendo una *deadline* che permetta la raccolta e la presentazione di ulteriori studi o dati a sostegno del mantenimento dell'innovatività.

Sulla base di quanto emerso, si riportano di seguito le soluzioni proposte per un aggiornamento dei criteri dell'innovatività (Fig. 1).

### **Focus group: Criticità regolatorie nel disegno dei trial clinici**

Questo *focus group* ha approfondito le criticità relative al disegno degli studi clinici rispetto al ruolo nella definizione della strategia di accesso.

I partecipanti hanno riconosciuto che i disegni di sperimentazione tradizionali spesso catturano in modo inadeguato la complessità nella gestione terapeutica e hanno pertanto valutato quanto sia importante introdurre metodologie di sperimentazione innovative che sfruttino **dati di RWE e disegni adattativi per migliorare la partecipazione, garantendo comunque solide valutazioni di sicurezza e di efficacia** (12-14).

Guardando al ruolo delle Autorità regolatorie nella valutazione del profilo clinico di un farmaco sulla base delle evidenze presentate, è stato evidenziato che vi è un **disallineamento tra gli obiettivi di valutazione tra EMA, AIFA e gli organismi regionali**. È stata evidenziata la necessità di armonizzare i requisiti per dimostrare benefici e rischi, nonché gli *endpoint*, al fine di facilitare la valutazione e l'accesso ai trattamenti.

Infatti, le differenze in termini di obiettivi valutativi tra EMA e le singole Agenzie regolatorie nazionali si traducono in criticità e nel disallineamento tra i singoli Stati Membri. Se la *mission* dell'EMA è quella di rendere disponibile e di regolamentare l'accesso del farmaco basandosi su criteri di efficacia e sicurezza clinica "assoluti", le singole Agenzie Nazionali (come AIFA) possiedono uno scopo diverso, vale a dire garantire anche la sostenibilità del Sistema Sanitario, quindi una valutazione "relativa" del medicinale (rapporto costo/beneficio rispetto alle alternative disponibili). Risulta evidente quindi che, nella definizione dei *trial* clinici e nel loro disegno, è necessario confrontarsi con questa differenza di

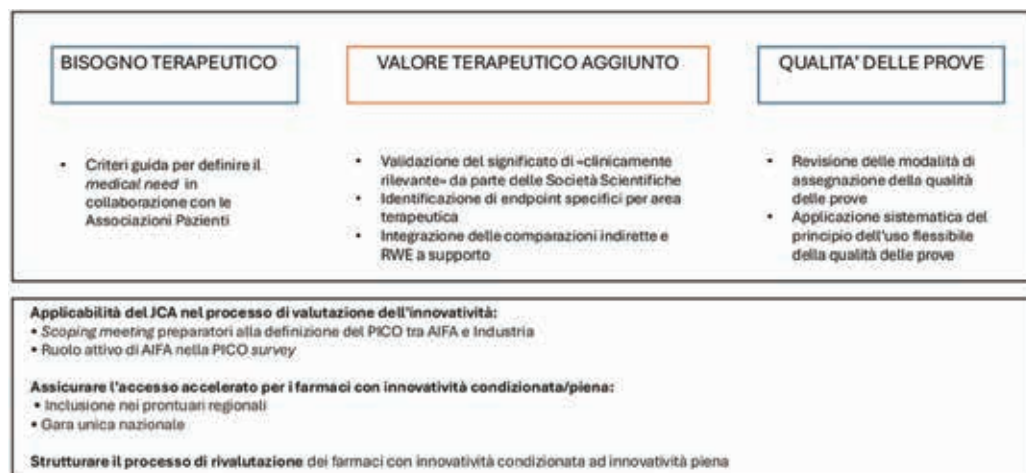


**FIGURE 1** - Proposte del *focus group* sull'aggiornamento dei criteri di innovatività.

obiettivi tra EMA e le singole Agenzie Nazionali. In aggiunta, talvolta, le decisioni dell'EMA vengono messe in discussione dalle singole Agenzie e/o dalle singole aziende, in termini di definizione del *place in therapy* del farmaco, che spesso viene condizionato (ristretto) da limiti economici derivanti dalla negoziazione (18).

È stata evidenziata l'importanza di **rafforzare la cooperazione tra enti regolatori, industria e Associazioni di Pazienti**, anche in questo contesto; la collaborazione tra queste parti è vitale per sviluppare progetti di studi clinici su misura, soprattutto se si affrontano le sfide uniche associate a popolazioni di pazienti affetti da patologie rare (19, 20).

Il tema del conflitto di interessi è risultato critico e complesso, perché spesso, infatti, la figura esperta che si occupa della valutazione del farmaco e dello studio ad esso associato è quella che inevitabilmente possiede un conflitto di interessi. Per l'Agenzia potrebbe infatti risultare complicato trovare dei clinici esperti per la valutazione del farmaco che siano allo stesso tempo privi di conflitti di interessi. Dal gruppo di lavoro è emerso come esista una rigidità assoluta in termini di « conflitto di interessi », che quindi risulta essere difficile da gestire in quanto tutti gli *stakeholder* sono caratterizzati dal conflitto di interessi, paziente compreso.

Il punto chiave più volte emerso è la necessità di cooperare per uno scopo comune, attraverso il **rafforzamento di trasparenza e dialogo costruttivo tra AIFA e aziende**, che dovrebbe iniziare in fase *pre-submission* e mantenersi durante il ciclo di vita del farmaco, permettendo per esempio la condivisione da parte dell'AIFA dei documenti istruttori. È stato proposto di stabilire un *early dialogue* e uno *scoping meeting* tra aziende e Commissione Scientifica ed Economica del Farmaco (CSE) di AIFA. Accanto alla cooperazione basata sul dialogo, si dovrebbero **sfruttare maggiormente i dati *real-life*, inclusi i dati provenienti dai registri di monitoraggio**, che rappresentano una fonte preziosa di dati, soprattutto in un'ottica di rivalutazione del farmaco o in presenza di nuove indicazioni (Fig. 2).

### **Focus group: Farmaci per malattie rare e orfane**

Questo *focus group* si è concentrato sulle sfide specifiche legate ai medicinali per le malattie rare e orfane di terapia e



**FIGURE 2** - Proposte del *focus group* sulle criticità regolatorie dei *trial* clinici.

dei relativi quadri normativi. I partecipanti hanno convenuto che le normative attuali non supportano in modo adeguato i requisiti specifici di queste terapie, rendendo necessario uno spostamento verso approcci più flessibili e adattativi in grado di semplificare il processo di approvazione e di migliorare l'accesso.

Inoltre, sono state evidenziate le difficoltà specifiche legate all'accesso alle cure per le malattie rare, come i tempi lunghi per la loro immissione in commercio in Italia, in quanto, dopo l'approvazione da parte dell'EMA, devono superare sia lo « scoglio » della rimborsabilità a livello nazionale, regionale e locale sia la mancanza di strumenti efficaci di accesso precoce. Alla luce di ciò, vi è l'urgente necessità di esplorare schemi alternativi di regolamentazione per la commercializzazione e il rimborso, che possano risolvere efficacemente le disparità esistenti in termini di accesso, promuovendo al tempo stesso un'innovazione coerente con le sfide uniche presentate dalle malattie rare, che comportano paradigmi terapeutici complessi e popolazioni limitate di pazienti.

Partendo dal *place in therapy* dei farmaci orfani, la **valutazione dell'EMA non dovrebbe differire da quella definita a livello nazionale**, come evidenziato anche nel gruppo delle criticità del disegno degli studi clinici (18). Si è discusso sulla necessità di concordare dei criteri flessibili nella valutazione degli *endpoint* e di includere anche le comparazioni indirette tra gli strumenti di scelta dei comparatori, quando non vi è un'alternativa terapeutica.

Risulta fondamentale la **corretta applicazione della procedura di fast track**, rispettando la tempistica dei 100 giorni (21), prioritizzando le procedure per i farmaci per malattie orfane e rare. Sarebbe auspicabile creare uno specifico strumento legislativo di **early access dedicato ai farmaci destinati al trattamento di malattie orfane e rare**, rifacendosi a modelli europei, pur adattati al contesto italiano, e **istituire scoping meeting** con gli uffici AIFA nella fase *pre-submission* del dossier.

È stata inoltre sottolineata la necessità di **rivedere i criteri di valutazione dell'innovatività** (4) da applicare a questi farmaci, rivalutando i valori assegnati all'*unmet need* e al valore terapeutico aggiunto e dando maggiore peso alle evidenze disponibili, anche se limitate.

Guardando all'attuale struttura del dossier Prezzo & Rimborso (P&R) (22), questo dovrebbe adattarsi nel caso di farmaci orfani e dare la possibilità di inserire dati epidemiologici e *proxy* in presenza di malattie ultra-rare; dovrebbero anche essere identificati criteri specifici per le valutazioni economiche da applicare ai farmaci orfani.

I partecipanti hanno evidenziato che vi è un'inadeguata attenzione nei confronti dei prodotti antibiotici "*reserve*" utilizzati come ultima linea di trattamento nei casi di infezioni multi-resistenti.

Spostando l'obiettivo all'accesso a livello regionale si dovrebbero creare dei percorsi di *horizon scanning* per permettere un dialogo precoce tra AIFA e Regioni al fine di definire direttive per l'accesso. Inoltre, al fine di velocizzare l'accesso regionale, il gruppo di lavoro propone:

- l'abolizione di PTR e PTOR;
- la valutazione del setting di cura e del medico prescrittore tramite un unico decreto dirigenziale;
- l'immediatezza delle procedure di acquisto, anche tramite una procedura negoziata o acquisti sottosoglia (per esempio, affidamenti diretti tramite ASL o Aziende Ospedaliere), nelle more dell'espletamento della gara regionale.

Ulteriore e fondamentale aspetto a cui prestare attenzione è la presa in carico olistica del paziente con malattia rara, senza differenze da Regione a Regione, tramite **l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e la presa in carico degli Extra LEA, fin dalla fase della diagnosi, e l'implementazione di Percorsi diagnostici terapeutico-assistenziali (PDTA) in modo uniforme su tutto il territorio nazionale.**

Un approccio più flessibile nonché una collaborazione rafforzata tra le parti interessate potrebbero facilitare il superamento di tortuosità burocratiche e garantire un accesso tempestivo ai trattamenti essenziali per i pazienti affetti da malattie rare. In questo contesto è emerso il ruolo chiave dei partenariati pubblico-privato, che potrebbero snellire il percorso dell'accesso di nuovi strumenti terapeutici (Fig. 3).



**FIGURE 3** - Proposte del *focus group* sui farmaci per malattie rare e orfane.

### **Focus group: Il nuovo Regolamento HTA**

Il *focus group* sull'HTA ha esaminato attentamente le implicazioni del previsto Regolamento europeo HTA (2), la cui applicazione è avvenuta il 12 gennaio 2025.

Lo scopo precipuo di questo Regolamento è quello di uniformare le procedure di valutazione delle tecnologie sanitarie tra i diversi Stati Membri, promuovendo così un processo decisionale armonizzato in merito all'accesso dei medicinali oggetto dell'*assessment*.

Tra i potenziali benefici derivanti dall'armonizzazione delle valutazioni HTA a livello europeo, vi sono la riduzione della duplicazione delle valutazioni sul beneficio terapeutico e il miglioramento dell'accessibilità. Tuttavia, i partecipanti hanno sottolineato l'esigenza di preservare un quadro di valutazione flessibile e reattivo sulla base delle caratteristiche distintive delle terapie, anche guardando allo specifico contesto nazionale.

Nonostante gli obiettivi di armonizzazione del Regolamento, sono state espresse perplessità circa la sua implementazione pratica e su quanto si è realmente pronti ad affrontare il cambiamento, sia a livello delle Autorità regolatorie quanto a livello aziendale (23).

I partecipanti hanno sottolineato quanto sia importante dover puntare alla formazione e alla necessità di strutturare nuove figure aziendali specializzate che possano supportare le attività richieste dal Regolamento.

Esiste la convinzione che il successo del nuovo quadro normativo sull'HTA dipenderà in larga misura dalla promozione di una collaborazione sinergica tra le diverse parti interessate, proponendo anche la possibilità di istituire un gruppo di lavoro sull'implementazione della regolamentazione dell'HTA, che debba riunire rappresentanti del Ministero della Salute, AIFA, accademia, aziende, cittadini, pazienti e Società Scientifiche, con l'obiettivo comune di porre l'Italia come attore principale a livello europeo.

È stata espressa all'unanimità la necessità di coinvolgere l'accademia, in grado di supportare la formazione degli operatori del settore, anche per affrontare al meglio il tema dei PICO.

Alla base del successo dell'applicazione del Regolamento vi è la collaborazione tra tutte le parti, che dovrebbe basarsi sull'**early dialogue** per produrre input e condividere conoscenze utili per i PICO e le dimensioni non cliniche; si dovrebbe inoltre **ripensare alla struttura del dossier P&R** (22), che deve essere coerente con il nuovo schema JCA, e bisognerebbe adattare i **criteri di innovatività** (4) al nuovo contesto, così come ripensare ai MEA (*Managed Entry Agreement*) e alla metodologia per l'integrazione tra JCA e procedura di rimborso.

I partecipanti hanno inoltre sottolineato l'importanza di garantire l'indipendenza del processo di valutazione delle tecnologie sanitarie da influenze esterne, al fine di preservare la credibilità e la legittimità delle valutazioni prodotte. Questa indipendenza è fondamentale per alimentare la fiducia nei risultati dell'HTA, poiché la percezione di eventuali pregiudizi potrebbe minare la fiducia del pubblico nel processo di valutazione e, di conseguenza, avere ripercussioni sull'accesso dei pazienti alle terapie. Ciò evidenzia la necessità di istituire solide strutture di *governance* che diano priorità alla trasparenza e alla responsabilità nelle decisioni relative all'HTA (Fig. 4).



**FIGURE 4** - Proposte del *focus group* sul Regolamento HTA.

## Conclusioni

Nonostante la diversità dei temi affrontati, le proposte emerse dai confronti instaurati all'interno dei *focus group* presentano dei fattori comuni, a rimarcare il filo conduttore che esiste dallo sviluppo clinico all'accesso sul mercato.

La revisione dei criteri di innovatività è un tema più volte affrontato, sia nel contesto dei farmaci orfani sia in relazione al nuovo Regolamento HTA, così come più volte è stata rimarcata la necessità di rivalutare alcuni aspetti del dossier P&R, che possa adattarsi al JCA anche in presenza di malattie rare e ultra-rare.

Comune denominatore emerso è la necessità di instaurare approcci collaborativi e trasparenti allo scopo di incorporare le prospettive delle diverse parti interessate, rafforzando l'*early dialogue* e lo *scoping meeting*, a prescindere dalla tecnologia sanitaria da affrontare. In questo contesto è emerso il ruolo dell'accademia, che non dovrebbe essere marginale ma centrale per accrescere conoscenza e competenza.

Favorire un contesto collaborativo tra le diverse parti interessate, dalle Autorità regolatorie alle organizzazioni dei pazienti, sarà essenziale per sviluppare un quadro normativo per l'HTA che non solo sia solido ed efficace ma che rifletta le complesse realtà in cui le terapie saranno implementate.

## Acknowledgements

We wish to thank all the focus groups' participants who contributed to the discussion and proposals outlined in this work:

Giovanni Alquati (Gilead Sciences), Sonia Amore (Novartis), Sabrina Baldanzi (Grunenthal), Michele Basile (Altems Advisory), Federica Basso (Advanz Pharma), Silvi Beghin (Menarini Ricerche), Fabio Blandino (Ipsen), Filippo Bova (Mundipharma), Filippo Bova (Mundipharma), Filippo Bresciani (Ipsen), Pietro Brambilla (Lundbeck), Elisabetta Brioschi (Daiichi-Sankyo), Stefania Mazzocchi (Advanz Pharma), Sergio Cipolla (GSK), Fernando Crisarà (MSD), Elisa Crovato (Chiesi), Andrea Giuseppe Curia (SOBI), Lorenzo Cultrona (Lundbeck), Lucia D'Angiolella (Novo Nordisk), Eugenio Di Brino (Altems Advisory), Gianluca Di Dario (Novartis), Nello Donnini (AbbVie), Francesco Fatiga (Janssen), Matteo Ferrario (Roche), Fausto Galanti (Bayer), Armando Genazzani (Prof. Ordinario Farmacologia, Torino), Giampiero Geusa (CSL Vifor), Rosalba Gregorini (Gilead Sciences), Giorgia Guareschi (Novo Nordisk), Marco Guazzini (Jazz Pharmaceutical), Cristina Iaccarino (CSL Vifor), Paola Ianna (Daiichi-Sankyo), Yosra Kamel (GSK), Nicoletta Martone (SOBI), Elisa Martelli (Gilead Sciences), Isabella Masserini (Grunenthal), Gioele Maverna (Ipsen), Manuela Marrano (SIFI), Pier Paolo Mangia (Chiesi), Marta Meloncelli (Alexion), Mario Napoli (Menarini Ricerche), Carmelo Milazzo (Menarini Ricerche), Corrado Minelli (CSL Vifor), Cinzia Musella (Alexion), Vincenzo Papa (SIFI), Domenico Pancrazzi (Jazz Pharma), Maria Assunta Pennacchia (CSL Vifor), Leonardo Perrone (AbbVie), Andrea Pierini (Roche), Lara Pippo (CSL Behring), Iolanda Porto (SIFI), Giuseppe Pompilio (Janssen), Eleonora Premoli (Idorsia Pharmaceuticals), Emanuele Pria (Gilead Sciences), Roberto Pala (Menarini Ricerche), Filippo Rumi (Altems Advisory), Susan Sammak (Amgen), Valentina Straziota (Daiichi-Sankyo), Antonia Tricarico (Bayer), Elena Trovati (Amgen), Bruna Zanolichia (Novartis).

A special thanks to the coordinators who contributed during the conference and on the drafting of the manuscript.

## Disclosures

**Conflict of interest:** TM is an employee of Lundbeck Italia; FP is an employee of AstraZeneca Spa; FR is an employee of Novartis Farma. VD, CT and FD declare no conflict of interest.

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

## Bibliografia

1. AIFA. Decreto 8 gennaio 2024, n.3, Regolamento recante modifiche al regolamento sull'organizzazione e sul funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, GU Serie Generale n. 11 del 15 gennaio 2024. (Accessed January 2025) [Online](#)
2. Regolamento (UE) 2021/2282 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2021 relativa alla valutazione delle tecnologie sanitarie e che modifica la Direttiva 2011/24/UE. (Accessed January 2025) [Online](#)
3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Determina 1535/2017 dell'Agenzia Italiana del Farmaco "criteri per la classificazione dei farmaci innovativi, e dei farmaci oncologici innovativi, ai sensi dell'articolo 1, comma 402 della legge 11 dicembre 2016, n. 232, GU n. 218 del 18 settembre 2017". (Accessed January 2025) [Online](#)
4. AIFA. Modulo per la richiesta del riconoscimento dell'innovatività. (Accessed January 2025) [Online](#)
5. Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmacoeconom Open*. 2023;7(3):373-381. [CrossRef PubMed](#)
6. Fortinguerra F, Perna S, Marini R, Dell'Utri A, Trapanese M, Trotta F; Scientific & Technical Committee (Commissione Tecnico-Scientifica, CTS) of Italian Medicines Agency-AIFA. The assessment of the innovativeness of a new medicine in Italy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8(1):793640. [CrossRef PubMed](#)
7. Galeone C, Bruzzi P, Jommi C. Key drivers of innovativeness appraisal for medicines: the Italian experience after the adoption of the new ranking system. *BMJ Open*. 2021;11(1):e041259. [CrossRef PubMed](#)
8. Jommi C, Armeni P, Bertolani A, Costa F, Otto M. Il futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi panel. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2021;8:22-28. [CrossRef PubMed](#)
9. Lobban T CA and Camm. Patient associations as stakeholders: a valuable partner for facilitating access to therapy. *Europace*. 2011, 13, ii21-ii24:10. [CrossRef PubMed](#)
10. Ocloo J, Matthews R. From tokenism to empowerment: progressing patient and public involvement in healthcare improvement. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(8):626-632. [CrossRef PubMed](#)
11. Haerry D, Landgraf C, Warner K, et al. EUPATI and patients in medicines research and development: guidance for patient involvement in regulatory processes. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:230. [CrossRef PubMed](#)
12. Graffigna G, Barelli S, Riva G, et al. Italian Consensus Statement on Patient Engagement in chronic care: process and outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):4167. [CrossRef PubMed](#)
13. Miksad RA, Abernethy AP. Harnessing the Power of Real-World Evidence(RWE): a checklist to ensure regulatory-grade data quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):202-205. [CrossRef PubMed](#)
14. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, et al. prasad V, Yu KH. Examining the use of real-World Evidence in the regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):843-852. [CrossRef PubMed](#)
15. Prilla S, Groeneveld S, Pacurariu A, et al. Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making-Results From a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;116(5):1188-1197. [CrossRef PubMed](#)
16. GRADE Welcome to the GRADE working group. From evidence to recommendations-transparent and sensible. Online [www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org) (Accessed January 2025)
17. Cicchetti A, Gasbarrini A. The healthcare service in Italy: regional variability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(1)(suppl):1-3. [PubMed](#)
18. Bortolami A, Jommi C, Bresciani F, Piccoli L, Sangiorgi E, Scroccaro G. Regional Formularies in Italy: current state and future perspectives. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2024;11(1):68-74. [CrossRef PubMed](#)
19. Wolters S, Jansman FGA, Postma MJ. Differences in evidentiary requirements between European Medicines Agency and European Health Technology Assessment of Oncology drugs-Can alignment be enhanced? *Value Health*. 2022;25(12):1958-1966. [CrossRef PubMed](#)
20. Gentilini A, Miraldo M. The role of patient organisations in research and development: evidence from rare diseases. *Soc Sci Med*. 2023;338:116332. [CrossRef PubMed](#)
21. Shakhnenko I, Husson O, Chuter D, van der Graaf W. Elements of successful patient involvement in clinical cancer trials: a review of the literature. *ESMO Open*. 2024;9(4):102947. [CrossRef PubMed](#)
22. Decreto legge 13 settembre 2012, n. 158, articolo 12, comma 5 bis. "Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute". (Accessed January 2025) [Online](#)
23. AIFA. Decreto 2 agosto 2019. "Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. GU Serie Generale, n. 185 del 24 luglio 2020". (Accessed January 2025) [Online](#)
24. Patarnello F. Regolamento HTA: come si sta muovendo l'Italia? *Glob Reg Health Technol Assess*. 2024;11:51-54. [CrossRef PubMed](#)

# Ottimizzazione nel trattamento del soggetto con HIV: analisi di impatto economico e organizzativo di Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide

Lucrezia Ferrario<sup>1,2</sup>, Barbara Menzaghi<sup>3</sup>, Giuliano Rizzardini<sup>4</sup>, Alessandro Rocchia<sup>5</sup>, Elisabetta Garagiola<sup>1,2</sup>, Daniele Bellavia<sup>1,2</sup>, Fabrizio Schettini<sup>1,2</sup>, Emanuela Foglia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>HD LAB - Healthcare Datascience LAB, LIUC - Università Cattaneo, Castellanza (VA) - Italy

<sup>2</sup>LIUC Business School, LIUC - Università Cattaneo, Castellanza (VA) - Italy

<sup>3</sup>U.O. di Malattie Infettive, ASST Valle Olona, Busto Arsizio (VA) - Italy

<sup>4</sup>U.O. di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano - Italy

<sup>5</sup>Gilead Sciences SRL, Milano - Italy

## Optimization in the HIV treatment: economic and organizational impact analysis of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide

**Introduction:** Given the availability of a growing number of HIV treatment options, it becomes essential to have a clear understanding of the related economic-organizational evidence, to operate informed and conscious choices. The study aims to define the economic and organizational impact related to a consolidated use of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF), within the Italian National Healthcare Service (NHS), for the treatment of both naïve and experienced HIV individuals.

**Materials and methods:** A budget impact analysis was developed assuming the NHS perspective and considering a 36-month time horizon. Scenario A, representative of the current situation of consumption of the different therapeutic alternatives (derived from the most update guidelines), was compared with Scenario B, assuming a greater adoption of BIC/FTC/TAF. An organizational impact analysis was conducted to define any advantages for hospitals, devoted to the management of any ART-related adverse events.

**Results:** The BIA revealed an economic saving of 0.97% (26,040,271.36 €) given a higher penetration rate for BIC/FTC/TAF, for the treatment of HIV individuals assuming ART in Italy. From an organizational perspective, a greater BIC/FTC/TAF administration would generate a reduction in the overall hospital accesses devoted to the management of adverse events, generating an overall saving of 245,938 hours, considering the time spent by the healthcare professionals involved in the care and treatment of individuals with HIV.

**Conclusions:** BIC/FTC/TAF represent an interesting possibility for the rapid initiation of ART, as well as for switches, being able to optimize the clinical pathway of a patient with HIV, from an economic and organizational perspective.

**Keywords:** BIC/FTC/TAF, Budget Impact Analysis, HIV, Italian setting, Organizational impact

## Introduzione

L'innovazione terapeutica nel contesto del trattamento del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), in termini di sviluppo di nuove terapie antiretrovirali (di seguito ART), ha modificato la prognosi dell'infezione stessa, trasformandola

da patologia acuta in malattia cronica, con conseguenze significative in termini di qualità di vita (1) e con un'aspettativa di vita quasi sovrapponibile a quella dei soggetti non infetti (2). La disponibilità, inoltre, di strategie terapeutiche sempre più personalizzate permette ai clinici di scegliere il regime terapeutico più appropriato a seconda del tipo di paziente e della condizione clinica che sta attraversando, ottimizzandone la *compliance*. In linea generale, gli obiettivi specifici dell'ART risultano essere la soppressione duratura della replicazione virale, promuovendo di conseguenza il recupero del sistema immunitario, aumentando il numero dei linfociti T-CD4+ (3) (direttamente colpiti dal virus), nonché la riduzione degli effetti collaterali e della manifestazione di altre malattie legate all'HIV.

**Received:** September 6, 2024

**Accepted:** February 3, 2025

**Published online:** February 26, 2025

**This article includes supplementary material**

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Lucrezia Ferrario

email: [lferrario@liuc.it](mailto:lferrario@liuc.it)



L'introduzione nella pratica clinica, nel 2007, degli inibitori dell'integrasi (INSTI) ha rappresentato un progresso significativo nel trattamento dell'infezione da HIV, rendendo disponibile una classe di farmaci con un meccanismo d'azione nuovo e una nuova opzione di trattamento per i soggetti affetti dalla patologia, incrementando il profilo di efficacia e di tollerabilità complessivo (4).

Tra gli INSTI maggiormente somministrati e il cui utilizzo rientra tra i *gold standard* delle Linee Guida internazionali, è disponibile nella pratica clinica il Bictegravir (BIC), in co-formulazione con FTC/TAF (Emtricitabina e Tenofovir Alafenamide) (5), proposto come trattamento antiretrovirale completo in un'unica compressa (STR, *single tablet regimen*), somministrata una volta al giorno. Tale principio attivo viene indicato per il trattamento dell'HIV in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore ai 2 anni e con un peso corporeo di almeno 14 kg senza evidenza presente o passata di resistenza virale alla classe degli inibitori dell'integrasi, all'Emtricitabina o al Tenofovir (6).

Le evidenze scientifiche (7,8) hanno dimostrato come, nei pazienti affetti da HIV, sia *naïve* al trattamento sia trattati con precedente esposizione agli antiretrovirali, la combinazione Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamide (BIC/FTC/TAF) sia efficace e ben tollerata, mostrando il raggiungimento della soppressione virologica (in termini di HIV RNA < 50 copie/mL) che va dall'89% al 92% nei pazienti *treatment-naïve* e dal 93% al 95% nei pazienti *treatment-experienced* (9-11).

Dal momento che l'ART ha modificato nel tempo la gestione della patologia, migliorando il profilo di efficacia in termini sia di ottimizzazione del percorso clinico del paziente sia di tollerabilità e di sicurezza della terapia stessa, i decisori di spesa e i clinici si trovano a poter scegliere tra un numero crescente di farmaci anti-HIV. Sono quindi necessari dati ed evidenze chiari per selezionare la migliore strategia terapeutica, concentrandosi non solo sul profilo di efficacia, informazione ampiamente dimostrata e consolidata all'interno della letteratura scientifica, ma anche sul profilo economico-finanziario, oltre che su quello organizzativo, comprendendo così il potenziale impatto sulla struttura sanitaria che prende in carico tali pazienti.

Ciò permetterebbe di colmare un importante *knowledge gap*, in quanto la letteratura disponibile focalizza principalmente l'attenzione sulla definizione della natura costo-efficace dei regimi terapeutici disponibili (12,13) o sui costi correlati alle mancate diagnosi (14), senza fornire indicazioni specifiche non solo circa il reale assorbimento di risorse economiche stratificato per popolazione *treatment-naïve* e *treatment-experienced*, sia essa o meno in controllo virologico (HIV RNA < 50 copie/mL), ma soprattutto in riferimento all'impatto organizzativo in capo alla struttura sanitaria per la corretta gestione del soggetto con infezione da HIV e degli eventuali eventi avversi ART-correlati.

L'approfondimento di tale tematica risulta essere importante, poiché consentirebbe di generare evidenze utili per supportare le decisioni al fine di ottimizzare l'uso di terapie consolidate, caratterizzate da un alto profilo di efficacia e sicurezza (come BIC/FTC/TAF). Inoltre, tale analisi permetterebbe non solo di definire i benefici effettivamente ottenuti

ma anche di verificare se le aspettative del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in fase di negoziazione siano state rispettate o se, al contrario, il Sistema abbia tratto ulteriori vantaggi sia in termini di sicurezza sia sotto il profilo organizzativo.

Sulla base di tali premesse, l'obiettivo generale della presente attività di ricerca risulta essere la definizione dell'impatto economico e organizzativo correlato a un utilizzo consolidato del farmaco BIC/FTC/TAF, per il trattamento della popolazione affetta da HIV, all'interno del contesto italiano, così da costituire una base dati per future valutazioni di *policy making*, andando a definire benefici e costi sostenuti.

## Metodologia

### Disegno dell'analisi

Per il raggiungimento dell'obiettivo citato sopra, è stata condotta un'analisi di impatto sul *budget* (*Budget Impact Analysis*, BIA) (15), così da rappresentare l'evoluzione della spesa sanitaria del SSN italiano, nell'arco dei tre anni, considerando l'intera popolazione HIV italiana in trattamento antiretrovirale.

Nel caso affrontato, la BIA prevede la comparazione tra uno scenario basale, che verrà denominato Scenario A (rappresentativo della situazione di consumo e del tasso di penetrazione delle differenti alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, nel corso dell'anno 2022, come da Linee Guida (16,17)), e uno scenario innovativo, che verrà denominato Scenario B, che prevede una modifica nel tasso di consumo dei medesimi farmaci, ipotizzando una maggiore apertura del mercato nei confronti di BIC/FTC/TAF, così come mostra la Tabella 1. Le proiezioni e le quote di mercato sono state validate attraverso un approccio Delphi (18), raccogliendo le opinioni di un *panel* di esperti clinici e farmacisti (nello specifico 4 dirigenti medici in infettivologia, nonché 2 dirigenti medici operanti all'interno della Farmacia Ospedaliera), oltre che di 2 economisti sanitari esperti nel *management* del paziente con HIV.

A corredo dell'analisi di impatto economico, è stata condotta un'analisi di impatto organizzativo così da comprendere eventuali vantaggi per la struttura ospedaliera, in riferimento alla fase di utilizzo consolidato del farmaco BIC/FTC/TAF, in un'ottica di liberazione di risorse organizzative così da incrementare la *capacity* complessiva di sistema, dovuti a un miglioramento nel profilo complessivo di occorrenza e gestione degli eventi avversi farmaco-correlati. L'analisi di natura organizzativa ha contemplato sia una valutazione relativamente alla liberazione di *slot* ambulatoriali sia una valutazione con riferimento alla riduzione delle giornate di degenza.

### I dati di input

Ai fini dell'analisi economico-organizzativa, è stata condotta una *review* narrativa della letteratura, così da comprendere la dimensione del problema di salute, in termini di definizione della popolazione *target* in trattamento antiretrovirale nel corso dell'anno 2022, e da identificare gli indicatori clinici di efficacia (in termini di raggiungimento di

**TABELLA 1** - Regimi terapeutici: scenario A *versus* scenario B

| Regimi terapeutici<br>SCENARIO A | Popolazione prevalente<br><i>treatment-naïve</i> | Popolazione incidente<br><i>treatment-naïve</i> | Popolazione<br><i>treatment-experienced</i> |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| BIC/FTC/TAF                      | 24%                                              | 50%                                             | 25%                                         |
| 3TC/ABC/DTG                      | 44%                                              | 22%                                             | 4%                                          |
| FTC/TAF+DTG                      | 12%                                              | 8%                                              | 3%                                          |
| DTG/3TC                          | 15%                                              | 15%                                             | 40%                                         |
| FTC/TAF/RPV                      | 1%                                               | 1%                                              | 10%                                         |
| FTC/TAF/DRV/COB                  | 1%                                               | 1%                                              | 1%                                          |
| FTC/TAF/EVG/COB                  | 1%                                               | 1%                                              | 1%                                          |
| FTC/TAF+RAL                      | 1%                                               | 1%                                              | 1%                                          |
| FTC/TDF/RPV                      | 1%                                               | 1%                                              | 0%                                          |
| DTG/RPV                          | 0%                                               | 0%                                              | 15%                                         |
| <b>Totale</b>                    | <b>100%</b>                                      | <b>100%</b>                                     | <b>100%</b>                                 |
| Regimi terapeutici<br>SCENARIO B | Popolazione prevalente<br><i>treatment-naïve</i> | Popolazione incidente<br><i>treatment-naïve</i> | Popolazione<br><i>treatment-experienced</i> |
| BIC/FTC/TAF                      | 35,00%                                           | 60%                                             | 40%                                         |
| 3TC/ABC/DTG                      | 37,63%                                           | 17,60%                                          | 3,52%                                       |
| FTC/TAF+DTG                      | 10,26%                                           | 6,40%                                           | 2,08%                                       |
| DTG/3TC                          | 12,83%                                           | 12,00%                                          | 32,00%                                      |
| FTC/TAF/RPV                      | 0,86%                                            | 0,80%                                           | 8,18%                                       |
| FTC/TAF/DRV/COB                  | 0,86%                                            | 0,80%                                           | 0,62%                                       |
| FTC/TAF/EVG/COB                  | 0,86%                                            | 0,80%                                           | 0,80%                                       |
| FTC/TAF + RAL                    | 0,86%                                            | 0,80%                                           | 0,80%                                       |
| FTC/TDF/RPV                      | 0,86%                                            | 0,80%                                           | 0,00%                                       |
| DTG/RPV                          | 0,00%                                            | 0,00%                                           | 12,00%                                      |
| <b>Totale</b>                    | <b>100%</b>                                      | <b>100%</b>                                     | <b>100%</b>                                 |

una soppressione virologica) e di sicurezza (misurata come occorrenza di eventi avversi farmaco-correlati), che agiranno come parametri di *input* per la valutazione. In riferimento a quest'ultimo punto, infatti, i dati di incidenza degli eventi avversi (considerando nello specifico un grado di severità IV o superiore) nonché il parametro di efficacia terapeutica dei trattamenti (vale a dire la percentuale di pazienti con HIV RNA < 50 copie/mL) sono stati debitamente riportati alla popolazione rispetto alle indicazioni di prescrivibilità e di utilizzo richieste da parte della normativa e delle principali Linee Guida cliniche del contesto nazionale di riferimento (Tabella Supplementare 1). Sono stati, nello specifico, preferiti disegni degli studi tipo "*randomized controlled trial*" e, per questa ragione, altre evidenze con differenti disegni degli studi sono state oggetto di esclusione.

In secondo luogo, è stata condotta una valorizzazione economica del percorso di trattamento e cura del paziente con infezione da HIV, stratificando il risultato sulla base della strategia terapeutica assunta, in un'ottica di *Activity Based Costing* (19). Nello specifico, sono state prese in considerazione le seguenti voci di costo diretto sanitario: esami di laboratorio, prestazioni diagnostiche, visite specialistiche, ospedalizzazioni, ART e ulteriori trattamenti farmacologici territoriali, il tutto considerando prestazioni e farmaci legati sia alla gestione della patologia che a eventuali eventi avversi farmaco-correlati o a ulteriori comorbidità di cui soffre il paziente, così da fornire una fotografia a 360 gradi delle risorse complessivamente assorbite.

La valorizzazione economica è stata condotta, assumendo il punto di vista del SSN, prendendo in considerazione le tariffe nazionali di rimborso della specialistica ambulatoriale e dell'assistenza ospedaliera, valide per l'anno 2023. I costi delle terapie antiretrovirali derivano, invece, dall'ultima gara ARIA dell'aprile 2019, così come pubblicato anche all'interno del PDTA dell'HIV, di riferimento per la Regione Lombardia, per l'anno 2021.

Da un lato, i dati relativi al numero e alla tipologia di esami di laboratorio, prestazioni diagnostiche e visite specialistiche nonché le informazioni relative ai trattamenti farmacologici territoriali e alle ospedalizzazioni derivano da dati *real-life* raccolti negli anni 2019-2021, all'interno di una coorte di pazienti HIV-*experienced* in controllo virologico, provenienti da due centri della Regione Lombardia, e rappresentano così il costo base della valutazione economica. Si specifica che i centri coinvolti, anche se situati in una specifica Regione, potrebbero essere considerati come rappresentativi dei percorsi e degli approcci, generalmente utilizzati per la gestione dei pazienti con HIV e dei relativi trattamenti, con una prospettiva nazionale più ampia. I protocolli e le procedure utilizzati sono infatti sovrapponibili nei diversi contesti regionali e ben allineati con le Linee Guida nazionali e internazionali sulla tematica. A titolo esemplificativo e non esaustivo, la Tabella Supplementare 2 riporta le prestazioni maggiormente erogate per la gestione della patologia, che prevede alcuni esami di laboratorio e prestazioni diagnostiche sovrapponibili per tutti i pazienti.

Dall'altro lato, giacché il modello predisposto ha incluso anche le risorse assorbite per la risoluzione di eventuali eventi avversi farmaco-correlati, poiché determinano non solo l'esecuzione di prestazioni aggiuntive, ma anche l'eventuale somministrazione di terapie farmacologiche, è doveroso specificare come la modalità di gestione di tali eventi, in termini di risorse consumate, derivi da opinioni di esperti raccolte secondo un approccio Delphi (18) (Tabella Supplementare 3).

Nelle more di quanto sopra, infine, la valorizzazione economica del percorso di gestione del paziente affetto da HIV è stata ulteriormente stratificata sulla base del dato di efficacia, in termini di raggiungimento di una carica virale non rilevabile.

### Le ipotesi

Di seguito vengono rappresentate le ipotesi alla base del modello di impatto economico-organizzativo.

- In assenza di un dato puntuale, all'interno del contesto italiano, circa il numero dei pazienti HIV in trattamento antiretrovirale, si sono effettuate due proiezioni di

popolazione, basandosi sui dati epidemiologici di prevalenza e di incidenza, che fossero quanto più recenti possibile. Le due proiezioni sono state condotte utilizzando i seguenti tassi di *uptake* al trattamento antiretrovirale: un tasso pari all'88% così come stimato da UNAIDS in una pubblicazione del 2021 (20), riferita, però, a dati dell'anno 2012, nonché un secondo tasso pari al 95%, nell'ipotesi di raggiungimento degli obiettivi della *Global Aids Strategy*. In quest'ottica, il modello prenderà in considerazione una popolazione di minima e una popolazione di massima, come forbice di erogazione.

- b) In riferimento ai dati di occorrenza degli eventi avversi farmaco-correlati, si è condotta una stratificazione, dove l'informazione fosse disponibile, tra tasso di incidenza occorso in pazienti *treatment-naïve* o in pazienti *treatment-experienced*. La medesima stratificazione è inoltre avvenuta considerando un orizzonte temporale assimilabile. Nella maggior parte dei casi, infatti, la letteratura ha fornito la disponibilità di dati di incidenza occorsi nelle 48 o nelle 96 settimane dall'esposizione al trattamento antiretrovirale. In alcuni casi, emerge la disponibilità anche del dato a 144 settimane, quindi a 3 anni dall'inizio del trattamento. Per *consistency*, però, l'analisi di impatto su *budget* ha assunto un dato di incidenza di eventi avversi dei 3 anni (144 settimane) uguale a quello dei 2 anni (96 settimane) per tutte le opzioni terapeutiche considerate.
- c). Come indicato nella sezione precedente, la valorizzazione economica dei percorsi dei pazienti, in termini di esami di laboratorio, visite specialistiche, prestazioni diagnostiche e trattamenti somministrati, deriva da dati raccolti nel corso degli anni 2019-2021 all'interno di una coorte di soggetti HIV in trattamento antiretrovirale, relativamente a due differenti centri di cura nel contesto della Regione Lombardia. Dalla valorizzazione economica del percorso relativo alla gestione del paziente *treatment-experienced* in controllo virologico, è stato possibile stimare il costo del paziente *treatment-naïve* sia in controllo sia non in controllo virologico e del paziente *treatment-experienced* non in controllo. I risultati ottenuti sono coerenti con le variazioni riscontrabili nella più recente letteratura sul tema, che fornisce specificatamente un affondo sui costi di gestione del paziente trattato con regimi terapeutici a base di TAF/FTC, TDF/FTC, 3TC/ABC o altri regimi terapeutici e *dual therapy* (21). Dal momento che non sono presenti dati di letteratura, almeno nel contesto italiano, che descrivano la differenza di assorbimento di risorse economiche tra pazienti *naïve* ed *experienced*, con una stratificazione per strategia terapeutica, sono state prese in considerazione le variazioni percentuali disponibili solo in riferimento al *backbone*, così come illustrato nella Tabella 2.
- d) Per la conduzione dell'analisi organizzativa, si sono stimate le tempistiche medie legate agli accessi ambulatoriali per la gestione degli eventi avversi farmaco-correlati nonché la degenza media per quegli eventi avversi che necessitano di un ricovero ordinario, il tutto ponderato per il tasso di occorrenza di tali eventi avversi, così come riscontrabile all'interno delle evidenze della letteratura di riferimento (Tabella Supplementare 2).

**TABELLA 2** - Scostamenti utilizzati per la valorizzazione economica dei percorsi dei pazienti, derivanti dalla letteratura (21)

|                                                | <i>Naïve in controllo virologico rispetto agli experienced in controllo</i> | <i>Naïve non in controllo rispetto ai naïve in controllo</i> | <i>Experienced non in controllo virologico rispetto agli experienced in controllo</i> |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Regimi TAF/FTC-based</b>                    | -66%                                                                        | +30%                                                         | +26%                                                                                  |
| <b>Regimi TDF/FTC-based</b>                    | -20%                                                                        | +11%                                                         | +10%                                                                                  |
| <b>Regimi 3TC/ABC-based</b>                    | -5%                                                                         | +9%                                                          | +8%                                                                                   |
| <b>Altri regimi terapeutici e dual therapy</b> | -30%                                                                        | +17%                                                         | +15%                                                                                  |

#### Analisi di scenario e di sensitività

Per garantire la robustezza dei risultati della BIA, oltre alla modifica dei tassi di *uptake* già illustrata, sono state condotte tre ulteriori analisi di scenario.

- Modifica degli scostamenti economici:** in assenza di dati italiani specifici sulle variazioni di costo tra pazienti *treatment-naïve* e *treatment-experienced*, si sono ipotizzati i seguenti scostamenti, derivanti da opinioni di esperti, raccolte secondo un approccio Delphi: *i)* il paziente *naïve* in controllo virologico ha un impatto economico in riduzione del 32% rispetto al paziente *experienced* in controllo; *ii)* il paziente *experienced* non in controllo virologico costa il 7% in più del paziente *experienced*, ma in controllo virologico; *iii)* il paziente *naïve* non in controllo virologico assorbe il 17% rispetto al paziente *experienced* in controllo virologico.
- Depurazione dei costi legati alle comorbidità:** un'ulteriore analisi di sensitività ha escluso i costi di ospedalizzazione, degli accessi in PS e delle terapie per comorbidità non correlate all'HIV, omogeneizzando così il percorso di cura dei pazienti e andando a studiare gli effetti delle differenti scelte a prescindere dalle comorbidità rilevate sui pazienti.
- Modifica del tasso di utilizzo di BIC/FTC/TAF:** a integrazione delle analisi già presentate, sono stati considerati due ulteriori scenari ipotetici per valutare l'impatto delle variazioni nei tassi di utilizzo di BIC/FTC/TAF. Nello specifico sono stati ipotizzati due ulteriori scenari, che vengono di seguito proposti.
  - Scenario C: rappresenta un'ipotesi di minimo utilizzo, in cui il tasso di somministrazione di BIC/FTC/TAF è stimato al 13% per la popolazione prevalente

*treatment-naïve*, al 40% per la popolazione incidente *treatment-naïve* e al 10% per la popolazione *treatment-experienced*.

- Scenario D: rappresenta un'ipotesi di massimo utilizzo, in cui il tasso di somministrazione di BIC/FTC/TAF raggiunge il 46% per la popolazione prevalente *treatment-naïve*, il 70% per la popolazione incidente *treatment-naïve* e il 55% per la popolazione *treatment-experienced*.

Questi scenari aggiuntivi sono stati sviluppati per esplorare il potenziale impatto economico-organizzativo di una variazione più ampia nei tassi di penetrazione del regime terapeutico, ampliando così il range di possibilità rispetto agli scenari A e B già analizzati.

Oltre alle analisi di scenario riportate sopra, ulteriori analisi di sensibilità sono state condotte applicando la statistica Bayesiana (22). Sono state quindi sviluppate delle distribuzioni Gamma, al fine di verificare la robustezza dei risultati, in presenza di fattori di incertezza: in questo specifico contesto, la distribuzione Gamma è stata effettuata, considerando come variabile aleatoria il costo del percorso del paziente HIV, al netto del costo dell'ART. Tale distribuzione Gamma è stata creata in base al valore medio del costo del percorso del paziente HIV, stratificato per tipologia di trattamento assunto, e alla relativa deviazione standard, effettuando così una simulazione Monte-Carlo. Nello specifico, le analisi di statistica Bayesiana sono da ricondursi alla valutazione della probabilità di avere un qualsiasi valore medio di costo del percorso della distribuzione Gamma di BIC/FTC/TAF più basso rispetto alle alternative terapeutiche considerate, sia per la popolazione *treatment-naïve* che per la popolazione *treatment-experienced*. Sulla base di questa ipotesi, l'analisi di sensibilità ha confrontato BIC/FTC/TAF con 3TC/ABC/DTG, FTC/TAF+DTG e DTG/3TC nella popolazione *treatment-naïve*, nonché BIC/FTC/TAF con DTG/3TC, FTC/TDF/RPV e RPV/DTG nella popolazione *treatment-experienced*, poiché le alternative terapeutiche sono state somministrate rispettivamente al 95% e al 90% dei soggetti *naïve* ed *experienced*, in base alle percentuali riportate nella Tabella 1, garantendo così che queste analisi di sensibilità rimangano basate su risultati plausibili in termini reali.

## Risultati

### Definizione della popolazione

Incrociando i dati epidemiologici di prevalenza (23) con i dati riferiti alla dimensione della popolazione diagnosticata e successivamente trattata (20), si è definita la popolazione con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale (N = 100.672). Oltre ad analizzare e a quantificare la quota parte di popolazione prevalente affetta da patologia, risulta essere importante chiarire l'incidenza della patologia stessa, vale a dire l'impatto delle nuove diagnosi. All'interno del contesto italiano, l'ISS stima un'incidenza di patologia, all'anno 2021, pari allo 0,002% dell'intera popolazione italiana. Sulla base di questa considerazione, applicando tale dato di incidenza alla popolazione residente in Italia (N = 59.236.213 abitanti, ISTAT, 2021), si considerano 1.303 nuove diagnosi.

Alla luce di quanto illustrato e nelle more di dover suddividere gli individui con infezione da HIV tra popolazione *treatment-naïve*, TN (considerando sia le nuove diagnosi, per le quali si ipotizza un tasso di trattamento dell'88% come indicato sopra, sia i pazienti in prima linea di trattamento che risultano essere il 24% dei pazienti prevalenti (24)), e popolazione *treatment-experienced*, TE (vale a dire pazienti che hanno avuto esperienza di almeno un cambio di terapia e che risultano essere il 76% della popolazione HIV prevalente (24)), la popolazione *target* contemplata all'interno dell'analisi di impatto sul *budget* e nel modello organizzativo, considerando il primo anno oggetto di indagine, sarà costituita da 24.916 soggetti *treatment-naïve* (di cui 1.147 incidenti e 23.769 prevalenti) e da 76.903 soggetti *treatment-experienced*, per un totale di 101.819 soggetti in trattamento antiretrovirale. Le medesime considerazioni sono state condotte anche in riferimento a un eventuale tasso di *uptake* al trattamento antiretrovirale pari al 95%: in questo caso, la popolazione in trattamento antiretrovirale è costituita da 109.918 pazienti con HIV, dei quali 26.897 soggetti *treatment-naïve* e 83.021 soggetti *treatment-experienced*.

Dal momento che il modello di impatto sul *budget* prevede una natura dinamica, assumendo, pertanto, un orizzonte temporale di 36 mesi, è risultato necessario andare a comprendere l'evoluzione della popolazione HIV nei tre anni indagati, all'interno del contesto italiano. Per questo motivo, l'evoluzione della popolazione è stata aggiustata anche per il tasso di mortalità registrato in Italia, applicato ai pazienti HIV prevalenti, dal momento che, grazie al successo terapeutico dell'ART, tali soggetti presentano un'aspettativa di vita pari alla popolazione generale. In tal senso, il tasso di mortalità utilizzato risulta essere pari all'1,25% (25).

La Tabella 3 riporta la popolazione *target* oggetto di indagine, considerando un orizzonte temporale di 36 mesi, nella sua proiezione di minima (*uptake* al trattamento antiretrovirale pari all'88%) e di massima (*uptake* al trattamento antiretrovirale pari al 95%).

### Definizione dell'impatto economico

L'assorbimento di risorse economiche destinate alla presa in carico e alla cura di un paziente *naïve* ed *experienced*, in controllo o non in controllo virologico, assumendo un orizzonte temporale annuale, è dettagliato nella Tabella 4.

Alla luce della valorizzazione economica illustrata sopra e includendo il costo di gestione degli eventi avversi farmaco-correlati, si riscontra come un aumento nell'utilizzo del farmaco BIC/FTC/TAF sia correlato alla generazione di un risparmio economico pari allo 0,97% rispetto alla situazione basale, considerando i tre anni oggetto di indagine, nell'ipotesi generale di considerare un tasso di *uptake* al trattamento antiretrovirale pari all'88% (Tab. 5).

Il medesimo *trend* si riscontra anche qualora si considerasse un tasso di *uptake* al trattamento del 95%, ipotizzando pertanto che il 95% della popolazione con diagnosi di HIV riceva effettivamente ART: in questo caso, il risparmio generato da un maggiore utilizzo di BIC/FTC/TAF risulterebbe essere pari allo 0,98% (vale a dire pari a -28.145.826 €), assumendo sempre un orizzonte temporale di 3 anni.

TABELLA 3 - Evoluzione della popolazione

| <b>Evoluzione della popolazione HIV, considerando un uptake al trattamento antiretrovirale pari all'88%</b> | <b>Anno I</b>  | <b>Anno II</b> | <b>Anno III</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Popolazione incidente <i>treatment-naïve</i>                                                                | 1.147          | 1.128          | 1.109           |
| Popolazione prevalente <i>treatment-naïve</i>                                                               | 23.769         | 24.604         | 25.410          |
| Popolazione <i>treatment-experienced</i>                                                                    | 76.903         | 75.942         | 74.993          |
| <b>Totale popolazione in trattamento</b>                                                                    | <b>101.819</b> | <b>101.674</b> | <b>101.512</b>  |
| <b>Evoluzione della popolazione HIV, considerando un uptake al trattamento antiretrovirale pari all'95%</b> | <b>Anno I</b>  | <b>Anno II</b> | <b>Anno III</b> |
| Popolazione incidente <i>treatment-naïve</i>                                                                | 1.238          | 1.233          | 1.227           |
| Popolazione prevalente <i>treatment-naïve</i>                                                               | 25.659         | 26.561         | 27.446          |
| Popolazione <i>treatment-experienced</i>                                                                    | 83.021         | 81.983         | 80.958          |
| <b>Totale popolazione in trattamento</b>                                                                    | <b>109.918</b> | <b>109.777</b> | <b>109.632</b>  |

TABELLA 4 - Valorizzazione economica del percorso medico del paziente con infezione da hiv, *naïve* ed *experienced* al trattamento, stratificato sulla base del raggiungimento di un controllo virologico, al netto del costo di gestione degli eventi avversi, assumendo un orizzonte temporale annuale

| <b>Regime terapeutico</b> | <b>Costo ART*</b> | <b>Costo di gestione di un paziente <i>treatment-experienced</i> in controllo virologico<sup>§</sup></b> | <b>Costo di gestione di un paziente <i>treatment-naïve</i> in controllo virologico<sup>§</sup></b> | <b>Costo di gestione di un paziente <i>treatment-experienced</i> non in controllo virologico<sup>§</sup></b> | <b>Costo di gestione di un paziente <i>treatment-naïve</i> non in controllo virologico<sup>§</sup></b> |
|---------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIC/FTC/TAF               | 7.185,42 €        | 1.152,98 €                                                                                               | 391,32 €                                                                                           | 1.456,89 €                                                                                                   | 508,59 €                                                                                               |
| 3TC/ABC/DTG               | 7.732,80 €        | 1.181,90 €                                                                                               | 1.124,18 €                                                                                         | 1.276,71 €                                                                                                   | 1.230,16 €                                                                                             |
| FTC/TAF+DTG               | 9.975,60 €        | 1.675,22 €                                                                                               | 568,57 €                                                                                           | 2.116,79 €                                                                                                   | 738,96 €                                                                                               |
| DTG/3TC                   | 5.974,78 €        | 2.746,55 €                                                                                               | 1.915,44 €                                                                                         | 3.154,58 €                                                                                                   | 2.236,64 €                                                                                             |
| FTC/TAF/RPV               | 7.185,60 €        | 1.179,28 €                                                                                               | 400,24 €                                                                                           | 1.490,12 €                                                                                                   | 520,19 €                                                                                               |
| FTC/TAF/DRV/COB           | 7.866,00 €        | 1.067,39 €                                                                                               | 362,27 €                                                                                           | 1.348,74 €                                                                                                   | 470,84 €                                                                                               |
| FTC/TAF/EVG/COB           | 9.558,00 €        | 1.342,70 €                                                                                               | 455,71 €                                                                                           | 1.696,62 €                                                                                                   | 592,28 €                                                                                               |
| FTC/TAF+RAL               | 8.539,20 €        | 1.196,70 €                                                                                               | 406,16 €                                                                                           | 1.512,14 €                                                                                                   | 527,88 €                                                                                               |
| FTC/TDF/RPV               | 7.185,60 €        | 1.458,12 €                                                                                               | 1.168,87 €                                                                                         | 1.606,66 €                                                                                                   | 1.296,41 €                                                                                             |
| DTG/RPV                   | 6.591,60 €        | 1.761,71 €                                                                                               | 1.228,61 €                                                                                         | 2.023,43 €                                                                                                   | 1.434,64 €                                                                                             |

\*Dato economico IVA inclusa derivante dall'ultima gara ARCA dell'aprile 2019, così come pubblicato anche all'interno del PDTA dell'HIV della Regione Lombardia per l'anno 2021. Si specifica come si tratti del costo annuale, considerando il 100% di aderenza.

<sup>§</sup>Le informazioni sul percorso del paziente sono state valorizzate economicamente, su base annua, prendendo in considerazione le tariffe nazionali di rimborso della specialistica ambulatoriale e dell'assistenza ospedaliera valide per l'anno 2022, stratificando il paziente non solo considerando la sua storia clinica pregressa (paziente *naïve* al trattamento o paziente *experienced* al trattamento), ma considerando anche il raggiungimento o meno di una carica virale non rilevabile (in termini di HIV RNA < 50 copie/mL), sulla base dei tassi di efficacia derivanti dalla letteratura di riferimento. Si specifica come le variazioni di assorbimento economico dipendono anche dalle comorbidità di cui soffre il paziente, la cui occorrenza e la cui tipologia possono essere differenziali tanto da generare variazioni nei costi di gestione.

Considerando, invece, una modifica nella valorizzazione economica del costo di gestione del paziente con infezione da HIV, in base alle assunzioni delle analisi di sensitività proposte nella sezione metodologica, lo scostamento economico, in termini di variazione di *budget*, tra lo Scenario A e lo Scenario B risulterebbe essere variabile da una necessità di investimento pari al +0,25% (vale a dire pari a 6.216.781,19 €, qualora la valorizzazione economica non considerasse i costi correlati a ospedalizzazioni/accessi in PS/somministrazione di farmaci,

per comorbidità del soggetto con infezione da HIV, non correlate alla patologie principale, come da prima analisi di scenario) a una generazione di costi cessanti pari al -0,85% (vale a dire pari a -22.688.011,80 €, qualora si modificassero i differenziali economici tra popolazione *treatment-experienced* in controllo virologico e le altre tre popolazioni investigate, come da seconda analisi di scenario), così come riportato nella Tabella 6.

Inoltre, le analisi di scenario condotte modificando le *market share* relative all'utilizzo di BIC/FTC/TAF (terza e quarta

TABELLA 5 - Analisi di impatto sul budget

| Treatment-naïve               |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Treatment-experienced           |                         |                              |                               | Totale Scenario A               |                         |                                    |                 |                 |
|-------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Costo gestione eventi avversi |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Costo gestione paziente con HIV | Costo della terapia ART | Costo totale treatment-naïve | Costo gestione eventi avversi | Costo gestione paziente con HIV | Costo della terapia ART | Costo totale treatment-experienced |                 |                 |
| Scenario A                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |                         |                              |                               |                                 |                         |                                    |                 |                 |
| Anno 1                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.458.516 €                     | 18.983.630 €            | 193.707.786 €                | 216.149.932 €                 | 10.914.746 €                    | 146.198.326 €           | 519.258.405 €                      | 676.371.477 €   | 892.521.409 €   |
| Anno 2                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.565.569 €                     | 19.603.021 €            | 200.076.166 €                | 223.244.756 €                 | 10.672.650 €                    | 144.369.368 €           | 512.762.847 €                      | 667.804.865 €   | 891.049.622 €   |
| Anno 3                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.668.771 €                     | 20.200.347 €            | 206.217.984 €                | 230.087.102 €                 | 10.538.834 €                    | 142.563.401 €           | 506.337.792 €                      | 659.440.026 €   | 889.527.129 €   |
| Totale                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 10.692.857 €                    | 58.786.998 €            | 600.001.935 €                | 669.481.791 €                 | 32.126.230 €                    | 433.131.094 €           | 1.538.359.044 €                    | 2.003.616.368 € | 2.673.098.159 € |
| Treatment-naïve               |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Treatment-experienced           |                         |                              |                               | Totale Scenario B               |                         |                                    |                 |                 |
| Costo gestione eventi avversi |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Costo gestione paziente con HIV | Costo della terapia ART | Costo totale treatment-naïve | Costo gestione eventi avversi | Costo gestione paziente con HIV | Costo della terapia ART | Costo totale treatment-experienced |                 |                 |
| Scenario B                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |                         |                              |                               |                                 |                         |                                    |                 |                 |
| Anno 1                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.435.110 €                     | 17.621.036 €            | 191.570.036 €                | 212.626.183 €                 | 10.624.038 €                    | 134.693.166 €           | 525.935.636 €                      | 671.252.840 €   | 883.879.023 €   |
| Anno 2                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.540.665 €                     | 18.197.444 €            | 197.865.735 €                | 219.603.844 €                 | 10.406.401 €                    | 133.008.148 €           | 519.348.303 €                      | 662.762.852 €   | 882.366.696 €   |
| Anno 3                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 3.642.417 €                     | 18.753.327 €            | 203.937.443 €                | 226.333.186 €                 | 10.276.543 €                    | 131.347.498 €           | 512.854.942 €                      | 654.478.983 €   | 880.812.169 €   |
| Totale                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 10.618.192 €                    | 54.571.807 €            | 593.373.214 €                | 658.563.212 €                 | 31.306.982 €                    | 399.048.813 €           | 1.558.138.881 €                    | 1.988.494.675 € | 2.647.057.888 € |
| Anno 1                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | -0,68%                          | -7,18%                  | -1,10%                       | -1,63%                        | -2,66%                          | -7,87%                  | 1,29%                              | -0,76%          | -0,97%          |
| Anno 2                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | -0,70%                          | -7,17%                  | -1,10%                       | -1,63%                        | -2,49%                          | -7,87%                  | 1,28%                              | -0,76%          | -0,97%          |
| Anno 3                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | -0,72%                          | -7,16%                  | -1,11%                       | -1,63%                        | -2,49%                          | -7,87%                  | 1,29%                              | -0,75%          | -0,98%          |
| Totale                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  | -0,70%                          | -7,17%                  | -1,10%                       | -1,63%                        | -2,55%                          | -7,87%                  | 1,29%                              | -0,75%          | -0,97%          |



analisi di scenario) hanno dimostrato come una riduzione di utilizzo di BIC/FTC/TAF comporti un aumento complessivo dei costi rispetto allo Scenario A (+0,98%), guidato principalmente da un incremento nei costi di gestione degli eventi avversi e da un maggiore assorbimento di risorse organizzative destinate al *management* del paziente con HIV. Dall'altro lato, dalla comparazione tra Scenario A e Scenario D (che rappresenta lo scenario di maggiore utilizzo di BIC/FTC/TAF) si riscontra un sostanziale vantaggio economico (-1,95%), attribuibile principalmente alla riduzione dell'incidenza di eventi avversi, che porta a una minore occupazione di risorse ospedaliere, in termini sia di giornate di degenza sia di *slot* ambulatoriali, rafforzando ulteriormente il vantaggio organizzativo ed economico di un maggiore utilizzo di BIC/FTC/TAF.

In conclusione, l'analisi di sensibilità, condotta mediante applicazione di tecniche di statistica Bayesiana, ha dimostrato

come, all'interno del contesto della popolazione *treatment-naïve* (Fig. 1), la gestione dei pazienti con HIV che ricevono BIC/FTC/TAF presenti un minore utilizzo di risorse economiche che con gli altri farmaci investigati. Tuttavia, esiste una probabilità del 5% che i pazienti in trattamento con FTC/TAF+DTG assorbano meno risorse economiche rispetto ai pazienti in trattamento con BIC/FTC/TAF. Focalizzando l'attenzione sulla popolazione con esperienza di trattamento (Fig. 2), BIC/FTC/TAF presenta una probabilità del 100%, del 98% e dell'89% di assorbire meno risorse economiche rispetto a RPV+DTG, FTC/TDF/RPV e 3TC+DTG, rispettivamente.

#### Definizione dell'impatto organizzativo

L'analisi dell'impatto organizzativo ha fornito una fotografia di ritorno circa il *saving* organizzativo, in termini di minuti o di ore guadagnati, sia in ambulatorio che in reparto (Tab. 7).

**TABELLA 6** - Sintesi delle analisi economiche condotte: analisi di impatto sul *budget* versus analisi di scenario

| <b>Analisi di impatto sul budget</b>                                               | <b>Costo gestione eventi avversi</b> | <b>Costo gestione paziente con HIV</b> | <b>Costo della terapia ART</b> | <b>Costo totale</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Scenario A                                                                         | 42.819.087 €                         | 491.918.093 €                          | 2.138.360.979 €                | 2.673.098.159 €     |
| Scenario B                                                                         | 41.925.173 €                         | 453.620.620 €                          | 2.151.512.095 €                | 2.647.057.888 €     |
| Scostamento (Euro)                                                                 | -893.914 €                           | -38.297.473 €                          | 13.151.116 €                   | -26.040.271 €       |
| Scostamento (%)                                                                    | -2,09%                               | -7,79%                                 | 0,62%                          | -0,97%              |
| <b>Prima analisi di scenario (modifica degli scostamenti economici)</b>            | <b>Costo gestione eventi avversi</b> | <b>Costo gestione paziente con HIV</b> | <b>Costo della terapia ART</b> | <b>Costo totale</b> |
| Scenario A                                                                         | 42.819.087 €                         | 324.996.577 €                          | 2.138.360.979 €                | 2.506.176.643 €     |
| Scenario B                                                                         | 41.925.173 €                         | 318.956.156 €                          | 2.151.512.095 €                | 2.512.393.425 €     |
| Scostamento (Euro)                                                                 | -893.914 €                           | -6.040.420 €                           | 13.151.116 €                   | 6.216.781 €         |
| Scostamento (%)                                                                    | -2,09%                               | -1,86%                                 | 0,62%                          | 0,25%               |
| <b>Seconda analisi di scenario (depurazione dei costi legati alle comorbidità)</b> | <b>Costo gestione eventi avversi</b> | <b>Costo gestione paziente con HIV</b> | <b>Costo della terapia ART</b> | <b>Costo totale</b> |
| Scenario A                                                                         | 42.819.087 €                         | 499.608.363 €                          | 2.138.360.979 €                | 2.680.788.430 €     |
| Scenario B                                                                         | 41.925.173 €                         | 464.663.150 €                          | 2.151.512.095 €                | 2.658.100.418 €     |
| Scostamento (Euro)                                                                 | -893.914 €                           | -34.945.213 €                          | 13.151.116 €                   | -22.688.012 €       |
| Scostamento (%)                                                                    | -2,09%                               | -6,99%                                 | 0,62%                          | -0,85%              |
| <b>Terza analisi di scenario (riduzione del tasso di utilizzo di BIC/FTC/TAF)</b>  | <b>Costo gestione eventi avversi</b> | <b>Costo gestione paziente con HIV</b> | <b>Costo della terapia ART</b> | <b>Costo totale</b> |
| Scenario A                                                                         | 42.819.087 €                         | 491.918.093 €                          | 2.138.360.979 €                | 2.673.098.159 €     |
| Scenario C                                                                         | 43.713.290 €                         | 530.218.675 €                          | 2.125.229.602 €                | 2.699.161.568 €     |
| Scostamento (Euro)                                                                 | 894.203 €                            | 38.300.582 €                           | -13.131.377 €                  | 26.063.408 €        |
| Scostamento (%)                                                                    | 2,09%                                | 7,79%                                  | -0,61%                         | 0,98%               |
| <b>Quarta analisi di scenario (aumento del tasso di utilizzo di BIC/FTC/TAF)</b>   | <b>Costo gestione eventi avversi</b> | <b>Costo gestione paziente con HIV</b> | <b>Costo della terapia ART</b> | <b>Costo totale</b> |
| Scenario A                                                                         | 42.819.087 €                         | 491.918.093 €                          | 2.138.360.979 €                | 2.673.098.159 €     |
| Scenario D                                                                         | 41.030.962 €                         | 415.321.012 €                          | 2.164.647.478 €                | 2.620.999.453 €     |
| Scostamento (Euro)                                                                 | -1.788.125 €                         | -76.597.080 €                          | 26.286.499 €                   | -52.098.706 €       |
| Scostamento (%)                                                                    | -4,18%                               | -15,57%                                | 1,23%                          | -1,95%              |

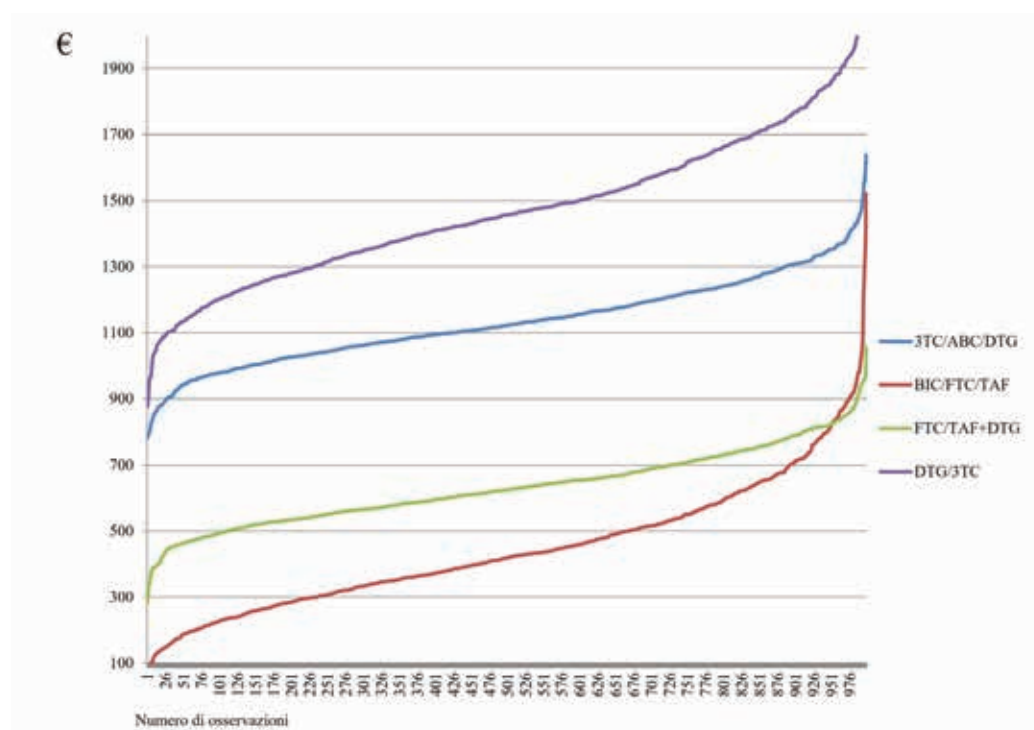


**FIGURA 1** - Distribuzione Gamma per la popolazione treatment-naïve. Ogni curva rappresenta l'andamento dei costi per i diversi regimi terapeutici analizzati. L'asse verticale indica il costo (€) associato alla gestione del paziente, mentre l'asse orizzontale rappresenta il numero cumulativo di osservazioni. Curve posizionate più in basso indicano costi mediamente inferiori nella gestione del paziente rispetto ad altre terapie.

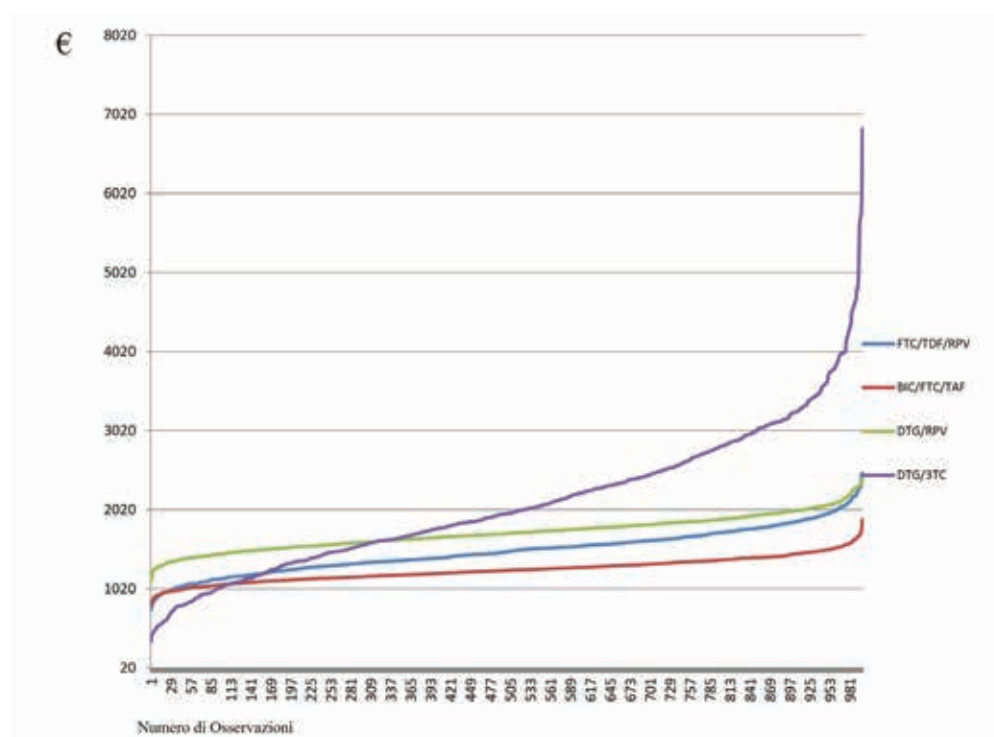


**FIGURA 2** - Distribuzione Gamma per la popolazione treatment-experienced. Ogni curva rappresenta l'andamento dei costi per i diversi regimi terapeutici analizzati. L'asse verticale indica il costo (€) associato alla gestione del paziente, mentre l'asse orizzontale rappresenta il numero cumulativo di osservazioni. Curve posizionate più in basso indicano costi mediamente inferiori nella gestione del paziente rispetto ad altre terapie.

Focalizzando l'attenzione sui minutaggi di natura ambulatoriale, si riscontra come, nella comparazione tra lo Scenario A e lo Scenario B, sia necessario un investimento di *slot* ambulatoriali pari a 7.237 ore, nei tre anni oggetto di indagine.

Tuttavia, considerando le ore di degenza spese dal soggetto con HIV per la risoluzione dell'evento avverso occorso, un utilizzo maggiore della strategia terapeutica costituita da BIC/FTC/TAF è correlato, nei tre anni oggetto di indagine, a un

*saving* organizzativo del 19,64%, direttamente in capo all'Unità Operativa. Chiaramente a questo vantaggio organizzativo in termini di giornate di degenza liberate consegue un risparmio significativo sotto un profilo economico-finanziario, considerando gli attori clinici e infermieristici coinvolti nel percorso di degenza del paziente: da questo punto di vista, quantificando il vantaggio economico-organizzativo in capo alle strutture che prendono in carico i pazienti affetti da HIV, si riscontra un *saving* generale di 245.938 ore risparmiate, rappresentative di circa -7.525.703 €.

## Discussione

I risultati del presente studio forniscono una fotografia di ritorno, di natura economico-organizzativa, circa un utilizzo maggiormente consolidato di BIC/FTC/TAF all'interno della pratica clinica italiana, fornendo delle informazioni addizionali e differenziali per supportare il processo di presa di decisioni all'interno di questo contesto terapeutico.

Da un punto di vista economico, la somministrazione di BIC/FTC/TAF a un numero maggiore di soggetti con infezione da HIV rappresenterebbe un'opzione sostenibile per il SSN: un consolidato utilizzo di tale regime terapeutico genererebbe un vantaggio economico di circa l'1%, assumendo un orizzonte temporale di 36 mesi. Complessivamente, i risultati delle valutazioni effettuate evidenziano che, sia nell'analisi di impatto sul *budget* che in quella di sensibilità, emerge un differenziale di risorse economiche potenzialmente assorbite qualora questa opzione terapeutica venga somministrata al 24% della popolazione prevalente non precedentemente trattata, al 50% della popolazione incidente non precedentemente trattata e al 25% della popolazione con esperienze di trattamento, con

una variazione che va dal -0,98% al +0,25%, considerando un orizzonte temporale di 36 mesi.

I risultati generati sono perfettamente in linea con quanto emerge in altri contesti nazionali e internazionali, che dimostrano come l'erogazione di BIC/FTC/TAF rappresenti una strategia terapeutica potenzialmente vantaggiosa da offrire ai pazienti con HIV (siano essi *treatment-naïve* o *treatment-experienced*), garantendo anche la sostenibilità economica per il Sistema Sanitario (13,26).

I vantaggi relativi alla potenziale modifica dei trattamenti erogati alla popolazione eleggibile non devono prendere in considerazione la sola sfera economica e finanziaria, ma possono impattare anche sotto un profilo organizzativo, andando a prendere in considerazione il punto di vista dei professionisti e delle strutture che assistono ed erogano prestazioni di cura ai soggetti con infezione da HIV. In linea generale, infatti, grazie all'introduzione di opzioni terapeutiche a base di INSTI, la gestione degli eventi avversi farmaco-correlati nonché l'occorrenza di episodi di ricovero si sono abbattute notevolmente (27). In questa ottica, nel tentativo di quantificare la riduzione dell'occorrenza di complicanze in termini di ore di lavoro risparmiate, i risultati dell'analisi hanno di fatto dimostrato come un maggiore tasso di penetrazione di BIC/FTC/TAF potrebbe generare un *saving* organizzativo di circa 245.938 ore salvate, rappresentative di un risparmio economico di 7.525.703 €, guidato principalmente da un significativo abbattimento nel numero complessivo di giornate di degenza destinate alla gestione del soggetto con infezione da HIV che sviluppa eventi avversi farmaco-correlati. Questo miglioramento organizzativo consentirebbe di liberare risorse preziose all'interno del sistema sanitario, permettendo una maggiore capacità di risposta a ulteriori esigenze cliniche.

**TABELLA 7** - Definizione dell'impatto organizzativo in capo alla struttura

| Definizione dell'impatto organizzativo in capo all'ambulatorio |                                                      |                                                   |                               |                 |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Anno di riferimento                                            | Scenario A<br>(ore di ambulatorio)                   | Scenario B<br>(ore di ambulatorio)                | Scostamento (valore assoluto) | Scostamento (%) |
| Anno 1                                                         | 70.413                                               | 72.995                                            | 2.581                         | 3,67%           |
| Anno 2                                                         | 71.715                                               | 74.055                                            | 2.340                         | 3,26%           |
| Anno 3                                                         | 71.921                                               | 74.237                                            | 2.316                         | 3,22%           |
| <b>Totale</b>                                                  | <b>214.050</b>                                       | <b>221.287</b>                                    | <b>7.237</b>                  | <b>3,38%</b>    |
| Definizione dell'impatto organizzativo in capo al reparto      |                                                      |                                                   |                               |                 |
| Anno di riferimento                                            | Scenario A<br>(giornate di degenza, espresse in ore) | Scenario B (giornate di degenza, espresse in ore) | Scostamento (valore assoluto) | Scostamento (%) |
| Anno 1                                                         | 459.297                                              | 368.999                                           | -90.298                       | -19,66%         |
| Anno 2                                                         | 417.403                                              | 335.443                                           | -81.961                       | -19,64%         |
| Anno 3                                                         | 412.365                                              | 331.449                                           | -80.917                       | -19,62%         |
| <b>Totale</b>                                                  | <b>1.289.065</b>                                     | <b>1.035.890</b>                                  | <b>-253.175</b>               | <b>-19,64%</b>  |

L'interpretazione dei dati della presente analisi deve tenere conto di alcune limitazioni. In primo luogo, occorre considerare che, così come condotto in altri studi pubblicati in letteratura, il modello economico-organizzativo qui presentato non ha preso in considerazione l'aderenza al trattamento antiretrovirale (12) come variabile discriminante. Benché tale parametro sia rilevante all'interno del contesto di riferimento, la maggior parte delle terapie antiretrovirali erogate alla popolazione eleggibile risulta essere rappresentata da STR, con un'aderenza comparabile all'interno della reale pratica clinica. In secondo luogo, l'approccio Delphi utilizzato per definire le quote di mercato dello Scenario B e per confermare le differenze di costo di gestione del paziente si basa su opinioni di esperti, che, anche se informate, possono essere soggettive e influenzate da *bias* individuali e risultano essere rappresentative della sola pratica clinica italiana, limitando la generalizzabilità dei risultati in altri contesti. Questi limiti suggeriscono la necessità di ulteriori studi per confermare i risultati ottenuti e per esplorare l'impatto di BIC/FTC/TAF in diversi contesti clinici e geografici.

Nonostante queste limitazioni, i risultati del presente studio forniscono un solido supporto per i decisori di spesa e per i gestori delle strutture sanitarie, evidenziando i benefici economici e organizzativi derivanti dall'adozione di BIC/FTC/TAF. L'analisi dimostra che l'adozione di questo regime terapeutico può ridurre i costi complessivi della gestione dei pazienti con HIV e migliorare l'efficienza delle risorse ospedaliere. Questo contribuisce alla sostenibilità del Sistema Sanitario, permettendo una migliore allocazione delle risorse e una maggiore qualità dell'assistenza sanitaria.

## Conclusioni

I risultati presentati potrebbero essere utili per il processo decisionale in termini di pianificazione e programmazione sanitaria, rivelando come BIC/FTC/TAF rappresenti una scelta non solo clinicamente valida, ma anche economicamente e organizzativamente vantaggiosa per il SSN italiano. Una modifica nell'attuale utilizzo delle terapie antiretrovirali potrebbe portare all'ottimizzazione del percorso del paziente con HIV per il SSN, sia da un punto di vista economico che considerando gli aspetti organizzativi in capo alla struttura ospedaliera che prende in carico il paziente.

## Disclosures

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

**Financial support:** An unconditional grant from Gilead Science SRL was received to support the draft of this paper. Otherwise, the views expressed are those of the Authors, without any influence by the sponsor.

**Authors contribution:** AR and EF conceived the study. BM and GR conducted data collection and expressed their clinical views. LF and EG analyzed data. DB and FS developed the model through MS EXCEL. LF and EF wrote the paper. AR, BM and GR critically revised the contents. All Authors reviewed the manuscript and, in general terms, contributed equally to this work.

**Data Availability Statement:** Data available on request: the data presented in this study are available on request from the corresponding Author.

## Bibliografia

1. Duracinsky M, Herrmann S, Berzins B, et al. The development of PROQOL-HIV: an international instrument to assess the health-related quality of life of persons living with HIV/AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(5):498-505. [CrossRef PubMed](#)
2. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012;26(3):335-343. [CrossRef PubMed](#)
3. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1482-1491. [CrossRef PubMed](#)
4. Lee SA, Sinclair E, Hatano H, et al. Impact of HIV on CD8+ T cell CD57 expression is distinct from that of CMV and aging. *PLoS One*. 2014;9(2):e89444. [CrossRef PubMed](#)
5. Deeks ED. Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78(17):1817-1828. [CrossRef PubMed](#)
6. EMA. Riassunto delle Caratteristiche Tecniche del prodotto. [Online](#) (Accessed September 2024)
7. Wohl D, Clarke A, Maggiolo F, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir, and Lamivudine. *Patient*. 2018;11(5):561-573. [CrossRef PubMed](#)
8. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2063-2072. [CrossRef PubMed](#)
9. Molina J-M, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e357-e365. [CrossRef PubMed](#)
10. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10107):2073-2082. [CrossRef PubMed](#)
11. Sax PE, Rockstroh JK, Luetkemeyer AF, et al; GS-US-380-4030 Investigators. Switching to Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide in Virologically Suppressed Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):e485-e493. [CrossRef PubMed](#)
12. Butler K, Anderson SJ, Hayward O, et al. Cost-effectiveness and budget impact of dolutegravir/lamivudine for treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(7):891-903. [CrossRef PubMed](#)
13. Estrada V, Górgolas M, Peña JA, et al. Epidemiologic and Economic Analysis of Rapid Antiretroviral Therapy Initiation with Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Spain. *PharmacoEcon Open*. 2022;6(3):415-424. [CrossRef PubMed](#)
14. Gill MJ, Powell M, Vu Q, Krentz HB. Economic impact on direct healthcare costs of missing opportunities for diagnosing HIV within healthcare settings. *HIV Med*. 2021;22(8):723-731. [CrossRef PubMed](#)

15. 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](#)
16. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Online](#) (Accessed September 2024)
17. Lombardia R. Direzione Generale Welfare. Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) del paziente affetto da infezione/malattia HIV/AIDS. Anno 2021. [Online](#) (Accessed September 2024)
18. Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 17;102(7):e32829. [CrossRef PubMed](#)
19. D'Achille A. An analysis of healthcare processes through an Activity-based Costing approach. *Economia Aziendale* [Online](#), 2019; S 10(1):93-10.
20. UNAIDS. End Inequalities. End Aids. Global Aids Strategy 2021-2026. 2021. [Online](#) (Accessed September 2024)
21. Garagiola E, Foglia E, Ferrario L, et al. HTA and HIV: The Case of Dual NRTI Backbones in the Italian Setting. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):9010. [CrossRef PubMed](#)
22. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Abrams KR. *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation*. 2003. [CrossRef](#)
23. Galli M, Borderi M, Viale P. HIV policy in Italy and recommendations across the HIV care continuum. *Le Infezioni in Medicina*, n. 1, 17-28, 2020 [PubMed](#)
24. Croce D, Lazzarin A, Rizzardini G, et al. HIV Clinical Pathway: A New Approach to Combine Guidelines and Sustainability of Anti-Retroviral Treatment in Italy. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168399. [CrossRef PubMed](#)
25. ISTAT. Indicatori demografici anno 2022. [Online](#) (Accessed September 2024)
26. Guinan K, Mathurin K, Lachain J. Economic Impact of Rapid Treatment Initiation of HIV with Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) from a Canadian Healthcare Perspective. *Value Health*. 2023; S26 (6): S184-S185. [CrossRef](#)
27. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019;11(4):372-387. [CrossRef PubMed](#)

# D.I.Ri.M.O. project: deprescription, inappropriateness evaluation and therapeutic reconciliation in hospital medicine

Maria Giulia Pollice<sup>1</sup>, Luca Degli Esposti<sup>2</sup>, Cataldo Procacci<sup>3\*</sup>, Salvatore Lenti<sup>4</sup>, Domenica Ancona<sup>3</sup>, Carmela Nappi<sup>2</sup>, Biagio Iacolare<sup>2</sup>, Anna Maria Tesse<sup>5</sup>, Domenico Leuci<sup>4</sup>, Mara Masullo<sup>6</sup>, Domenico Tricarico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences, University Aldo Moro, Bari - Italy

<sup>2</sup>CliCon S.r.l. Società Benefit Health, Economics and Outcomes Research, Bologna - Italy

<sup>3</sup>Pharmaceutical Department of the Barletta-Andria-Trani Local Health Authority, Trani - Italy

<sup>4</sup>Internal Medicine Unit Andria Hospital, Barletta-Andria-Trani Local Health Authority, Andria - Italy

<sup>5</sup>Internal Medicine, University of Foggia, Foggia - Italy

<sup>6</sup>Clinical Risk Management, Quality and Bed Management, Barletta-Andria-Trani Local Health Authority, Trani - Italy

## ABSTRACT

**Background:** In the Italian healthcare landscape, the management of chronic pathologies is a priority. Often, the elderly patient suffers from several pathologies at once and is commonly on polytherapy: this can easily bring potentially harmful errors in drug therapy. The D.I.Ri.M.O. project took place in an Internal Medicine department and aimed to reduce medication errors and improve the state of health through the Pharmacological Reconciliation procedure.

**Methods:** From June to October 2022, the team archived therapies for 70 hospitalized patients aged over 65 years and suffering from two or more chronic diseases. For each patient enrolled, the team developed a reconciliation board; afterward, the physician and the pharmacist proceeded to remodulate therapies, especially in those patients with serious interactions.

**Results:** The team collected 287 drug interactions and then classified them according to the Intercheck Web software classification: 36 class D (very serious), 49 class C (major), 174 class B (moderate), and 28 class A (minor). The modified therapies at discharge were 77.14%. This restriction brought about the removal of unnecessary drugs. After six months, the team observed an improvement in the health conditions of the patients enrolled.

**Conclusions:** By increasing the patient's awareness and reducing the number of potentially inappropriate prescriptions, it is possible to improve the effectiveness of therapies. It is also possible to look at a saving policy to make the economic resources better allocated.

**Keywords:** Comorbidity, Deprescription, Elderly patient, Hospitalization, Pharmacological reconciliation, Polytherapy

## Introduction

The rising average age of the Italian population and the growing number of patients with multiple health conditions are challenges that the National Health Service (NHS) and its stakeholders face daily (1). The Italian state legitimizes the NHS to guarantee the population the pharmacological and home care it needs (2,3).

The improvement of socio-economic health conditions and the increase in survival led to a deep modification of the scenarios and treatment needs, resulting in a progressive growth in chronic diseases (4). That's why elderly subjects are often in polytherapy, and the prevalence of pharmacological interactions is between 3.2% and 30% (5).

It is, therefore, essential to know the characteristics of chronic diseases to better understand how they differ from acute pathologies (6).

The presence of various clinical conditions necessitates interventions from multiple specialists. This can lead to complex medication regimens overlapping within the treatment plan. Multiple prescriptions are often associated with an inevitable reduction in compliance, therapeutic duplications, and an increase in inappropriate prescriptions (7).

Received: July 22, 2024

Accepted: February 12, 2025

Published online: March 3, 2025

Corresponding author:

Cataldo Procacci

email: [aldo.procacci@aslbat.it](mailto:aldo.procacci@aslbat.it)



In the last few years, health workers in Italy and in the rest of the world have started to understand the importance of deprescribing (8,9). Despite the guidelines highlighting the importance of deprescribing, there are several obstacles that this intervention has to face (10,11,12).

Scientific evidence suggests that in populations at high risk of adverse effects, deprescribing may be beneficial even if, to make the deprescription intervention part of the routine practice, a targeted approach is required (13,14). Some other studies have debated the discontinuation of drugs in particular conditions (15,16).

The aim of this work was to verify the actual implications that the activity of pharmacological reconciliation among chronic patients can have in the short- and long-term in real life. The team wanted to provide a photograph of the selected sample as a projection of what the effects could be on the entire population (Figure 1). In this context, the pharmacist has a fundamental role in supporting the doctor in the therapy review.

Potentially inappropriate prescriptions (PIPs), defined as those therapies where the risk of adverse events exceeds the expected benefit, have been recognized among the main factors that can contribute to determining the appearance of predictable adverse reactions (17).

A review of studies published in 2007 reported that, in geriatric settings, drug-drug interactions (DDIs) are responsible for 5% of hospital admissions (18).

The project was carried out pursuing two main objectives: the reduction of potentially inappropriate prescriptions and the improvement of the health status of chronic patients who access the Unit of Internal Medicine.

## Materials and Methods

The concurrence between doctors and pharmacists has led to a project that aims to reduce duplications of therapy and to ensure an improvement in patient's health status, the D.I.Ri.M.O. project: "Deprescription, inappropriateness evaluation and therapeutic reconciliation in hospital medicine." The project was approved and deliberated by the General Directorate of the LHA BAT with resolution no. 742/2022, published in the relevant Praetorian Register.

### Enrolment of patients

From June 2022 to October 2022, in an Internal Medicine ward (P.O. "Bonomo" Andria, Italy), 70 patients who met the following criteria were enrolled:

- age  $\geq 65$  years;
- simultaneous presence of at least 2 chronic diseases;
- ongoing therapy with drugs belonging to classes "A," "C," and "R" according to the Anatomical, Therapeutic, and Chemical (ATC) drug classification.

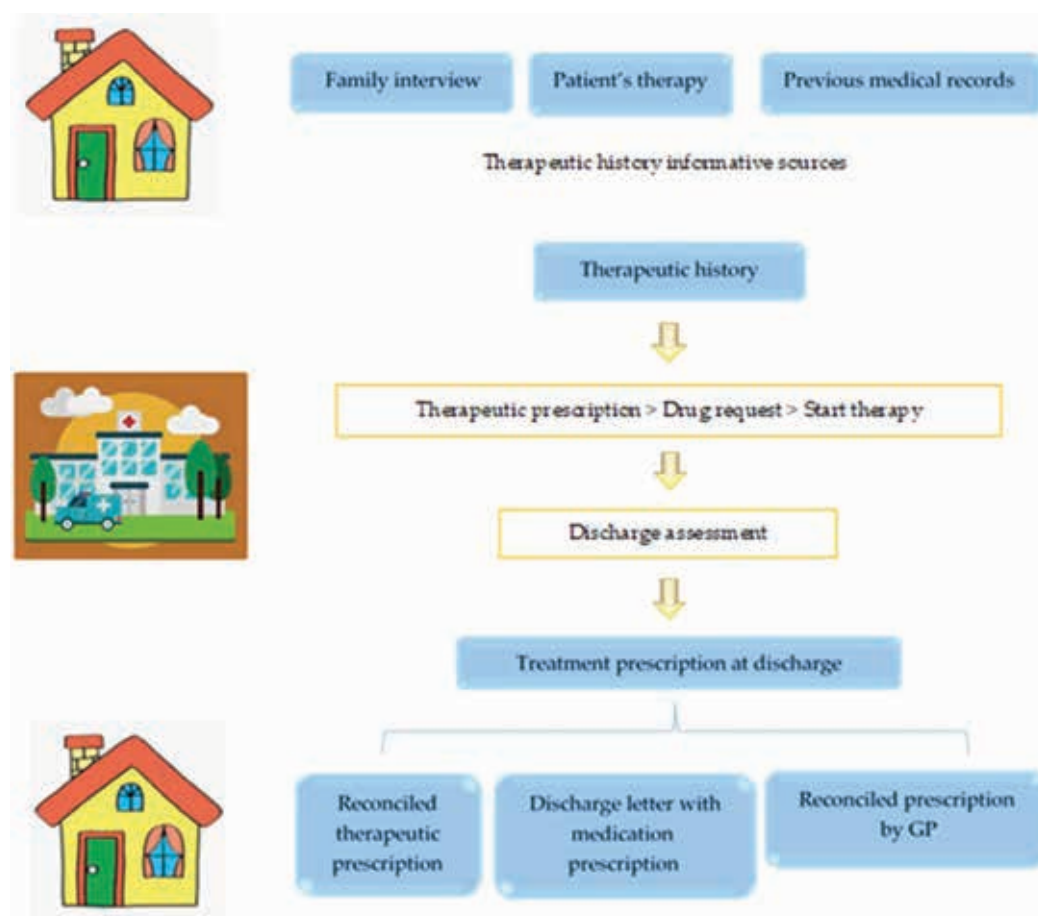


**FIGURE 1** - Pharmacological reconciliation flow-chart.

Patients suffering from neurological diseases, taking drugs belonging to the ATC “N” category, and patients unable to sign the informed consent were excluded from the project. A code associated with each patient ensured the anonymization of the data. At the time of enrollment, a data collection form reporting the patient’s habits and therapy was completed. Due to the absence of a unanimous standardization of the terminology to define the severity of a pharmacological interaction, there is a wide intervariability of the available databases (19). The choice of the Mario Negri Institute software called “Intercheck Web” was dictated by the need for speed of operation and the possibility of drawing up a PDF report for each patient used as a reconciliation form.

Patients were enrolled using the random sampling method. In the selected period, all patients were enrolled according to the aforementioned inclusion/exclusion criteria until the required number of 70 patients was reached. Patients who were enrolled and then died in the hospital were excluded from the project as it was not possible to carry out follow-up on them. This code was used both for completing the data collection form and for drafting the therapeutic reconciliation form.

The team obtained therapeutic reconciliation sheets for each patient enrolled. The drug interactions found were classified according to four classes of clinical relevance, going from A, minor to D, contraindicated, or very serious. Inappropriateness was also assessed using the Beers, START, and STOPP criteria.

The classification criteria for drug interactions in classes A-D are fundamental for identifying and managing interactions between medications. A clearer definition of these criteria can help healthcare professionals make more informed decisions regarding patients’ pharmacological therapy.

Class A: Interactions without clinical significance.

Class B: Potentially significant interactions, but with a low risk of adverse effects.

Class C: Interactions that require monitoring or adjustments to therapy.

Class D: Severe interactions that require immediate intervention.

The same tool permits the evaluation of the interaction using Beers, START, and STOPP criteria, which are essential for evaluating inappropriate pharmacological therapy in older adults. The Beers Criteria identify high-risk medications to avoid, while the START Criteria focus on treatments that may be omitted. The STOPP Criteria help pinpoint inappropriate prescriptions, providing lists of medications to consider discontinuing based on clinical evidence. Together, these criteria enhance medication safety and efficacy for elderly patients.

The team used three indices to evaluate the improvement in the patient’s health status: Charlson, Barthel, and Exton-Smith. The Charlson index attributes a score related to the severity of the disease, in particular, the probability of death within one year (20, 21). The Barthel index or scale aims to establish the patient’s degree of independence in carrying out common daily activities [Activities of Daily Living

(ADL)]. The Exton-Smith Scale represents a sensitive tool for assessing the risk of developing a pressure sore by considering the patient’s general physical state, mental state, walking, motility, and continence. The patient’s probability of developing pressure sores or ulcers is an important indicator of his degree of independence.

General practitioners, informed of the patient’s discharge from the ward, were tasked with reviewing the patients’ chronic therapy and simplifying the treatment as per the deprescribing form. They also assessed the patient’s overall health status.

The project provides a 6-month follow-up evaluation of the three indexes.

After the conclusion of the project, evaluations in terms of cost-effectiveness were carried out. The healthcare costs relating to each patient included in the project in the years 2021 and 2022 were computed, considering the expenses for drugs, hospital admissions, and outpatient services (specialist visits, laboratory tests, and diagnostic procedures).

## Statistical Analysis

A descriptive statistical analysis was conducted. Categorical variables are provided as numbers and percentages, while continuous variables are given as mean  $\pm$  standard deviation (SD). The means of each of the three clinical indices (Charlson, Barthel, and Exton-Smith) were compiled at hospitalization and at follow-up, and then the percentage variations were calculated.

In cost analysis, outliers, namely those patients whose costs exceeded more than 3 times the standard deviation over the mean value, were excluded.

Healthcare costs were computed in the 6-month period before (range: December 2021 to May 2022) and after (range: November 2022 to May 2023) the time of enrollment (range: June 2022 to October 2022), and the changes were presented as percentage of delta increase ( $\Delta\%$ ). Statistical analyses were performed using Stata 12.0 SE software.

## Results

A total of 70 patients were enrolled, 38 (54.2%) male and 32 (45.8%) female.

The average age was 83 years: 23 patients were under 80 years old (32.9%), 37 were between 80 and 90 years old (52.8%), and 10 were over 90 years old (14.3%) (Table 1).

Among them, 53 (75.7%) of the patients took more than 5 drugs. Everyone was taking at least one drug belonging to the ATC categories “A,” “C,” and “R” previously described. The average number of drugs taken per patient was 6.53.

At the time of enrollment, the three indices (Charlson, Barthel, and Exton-Smith) were compiled for each patient. The maximum hospital stay was 18 days, and the minimum was 3 days. The average length of stay was 9 days.

The average values of the three indexes at the time of hospitalization of the enrolled patients were 3.06 for the Charlson Index, 13.88 for the Exton-Smith Index, and 47.42 for the Barthel Index.

**TABLE 1** - Main demographic and clinical characteristics of the included population

| Overall patients (N = 70)                                |                      |
|----------------------------------------------------------|----------------------|
| Age (years), mean $\pm$ SD                               | 83 $\pm$ 5.75        |
| Age classes, n (%)                                       |                      |
| • <80 years                                              | 23 (32.9%)           |
| • 80-90 years                                            | 37 (52.8%)           |
| • >90 years                                              | 10 (14.3%)           |
| Gender, n (%)                                            |                      |
| • Female                                                 | 32 (45.8%)           |
| • Male                                                   | 38 (54.2%)           |
| Charlson Comorbidity Index, mean $\pm$ SD                | 3.06 $\pm$ 2.08      |
| Barthel scale, mean $\pm$ SD                             | 47.42 $\pm$ 36.27    |
| Exton-Smith scale, mean $\pm$ SD                         | 13.88 $\pm$ 4.13     |
| Length of hospitalization (days), mean $\pm$ SD, min-max | 9 $\pm$ 4.34, (3-18) |
| Drugs, mean $\pm$ SD                                     | 6.53 $\pm$ 2.94      |
| Drug classes, n (%)                                      |                      |
| • > 5 drugs                                              | 53 (75.7%)           |

The value of the Charlson index shows that each patient had at least three different comorbidities, with the exception of pathologies such as a metastatic solid tumor, diabetes, or liver disease, which gave a score greater than 1. Regarding the Exton-Smith index, the maximum value was 20, which indicates a high level of autonomy and lucidity. The average value obtained indicates that most patients had an intermediate degree of autonomy, although they were not completely independent. Finally, for the Barthel index, the maximum value is 100 points. The average value obtained is just under

50 points. This is easily understandable given the advanced age of the patients enrolled and the increasingly worse conditions in which they arrive at the ward compared to those of normal daily life.

Then, 70 pharmacological recognition forms were processed. They were obtained by including the pharmacological therapy carried out at home before hospitalization and specifying some of the patient's lifestyle habits (for example, smoking, alcohol, grapefruit juice, and food supplements). The files were then consulted by the doctor and the pharmacist at the time of discharge to remodulate, where possible, the therapy and carry out deprescription activities.

The processed cards returned a total of 287 interactions (Figure 2) distributed as follows:

- 28 class A (minor clinical relevance);
- 174 class B (moderate clinical relevance);
- 49 class C (major clinical relevance);
- 36 class D (contraindicated or very serious).

The most frequently found DDIs (in number) were those of moderate clinical relevance.

It was possible to deprescribe in 77.14% of cases. In five cases, it was not possible to carry out deprescribing activities: in particular, three patients were transferred to other wards; one patient died immediately before discharge; another was mistakenly enrolled even though he was not taking home medications.

There were 65 patients on whom it was possible to carry out a reevaluation of therapy. In particular, 54 were discharged with simplification of therapy, and 11 continued the previous therapy without any change (Figure 3).

By analyzing each discharge case by case, it was possible to arrive at some considerations: a change of device and inhalation drug was carried out 3 times. This decision was certainly guided by reasons of prescriptive appropriateness (22).

In four cases, cholecalciferol-based drugs were deprescribed. This behavior may have two reasons: on the one hand, the achievement of optimal vitamin D values in the patient; on the other, the fact that its dispensing has now been limited to stricter conditions than before (23).

Drugs to control hypercholesterolemia were removed in six patients. Achieving normal blood cholesterol values is a very rare event, especially in elderly patients who have an increasing long-term risk of fatal and nonfatal cardiovascular outcomes that can get worse if they discontinue statins (24). However, the reason beyond the choice of deprescribing statins may be due to recent scientific evidence suggesting that for patients on primary prevention with no particular critical issues, the long-term of statins do not seem to provide substantial clinical benefits (25-27).

As regards proton pump inhibitors (PPIs), in three cases, these drugs were completely eliminated from the patient's home therapy, 22 patients started therapy with the pump inhibitor, and in 13 cases, the molecule taken was modified (Table 4).

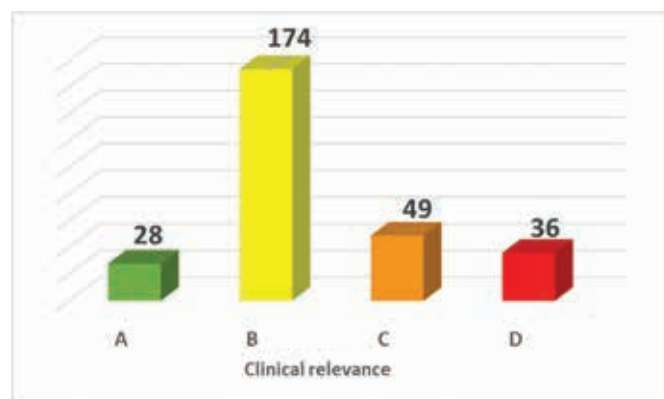
**FIGURE 2** - Pharmacological interactions archived.

**TABLE 2** - interactions, detailed by severity, stratified by patient age and Charlson index as a proxy for the complexity of the patient's health status

| Patient Code | Age | Charlson comorbidity index at admission | INTERACTIONS |    |   |   |
|--------------|-----|-----------------------------------------|--------------|----|---|---|
|              |     |                                         | A            | B  | C | D |
| 1 AND        | 78  | 2                                       |              |    | 1 |   |
| 2 AND        | 92  | 4                                       |              | 3  | 2 | 2 |
| 3 AND        | 71  | 1                                       | 2            | 14 | 3 |   |
| 4 AND        | 89  | 1                                       |              |    |   |   |
| 5 AND        | 81  | 4                                       | 1            | 7  | 3 | 1 |
| 6 AND        | 80  | 6                                       |              | 1  |   |   |
| 7 AND        | 84  | 1                                       |              | 3  |   |   |
| 8 AND        | 84  | 3                                       |              |    |   |   |
| 9 AND        | 90  | 4                                       | 2            | 14 | 5 | 2 |
| 10 AND       | 76  | 1                                       |              |    |   |   |
| 11 AND       | 91  | 3                                       |              | 4  | 1 |   |
| 12 AND       | 81  | 7                                       | 1            | 4  | 2 | 3 |
| 13 AND       | 89  | 5                                       |              | 1  |   |   |
| 14 AND       | 84  | 5                                       | 2            | 7  |   |   |
| 15 AND       | 82  | 3                                       |              |    |   |   |
| 16 AND       | 84  | 5                                       |              | 1  | 1 |   |
| 17 AND       | 83  | 6                                       |              |    | 1 | 1 |
| 18 AND       | 81  | 7                                       |              | 2  | 1 |   |
| 19 AND       | 72  | 1                                       |              |    |   |   |
| 20 AND       | 77  | 0                                       |              |    |   |   |
| 21 AND       | 89  | 2                                       | 1            | 5  |   |   |
| 22 AND       | 83  | 1                                       |              | 1  |   |   |
| 23 AND       | 77  | 2                                       |              | 6  |   |   |
| 24 AND       | 81  | 1                                       | 2            | 2  | 2 |   |
| 25 AND       | 77  | 2                                       |              | 1  |   |   |
| 26 AND       | 76  | 0                                       |              | 2  |   |   |
| 27 AND       | 72  | 0                                       |              |    | 2 | 3 |
| 28 AND       | 80  | 3                                       |              |    |   |   |
| 29 AND       | 73  | 2                                       | 1            | 5  |   |   |
| 30 AND       | 80  | 1                                       | 2            | 2  |   |   |
| 31 AND       | 75  | 8                                       |              | 2  |   |   |
| 32 AND       | 86  | 4                                       |              | 2  |   |   |
| 33 AND       | 89  | 2                                       | 1            | 1  | 2 |   |
| 34 AND       | 81  | 4                                       |              | 6  | 2 | 1 |

| Patient Code | Age | Charlson comorbidity index at admission | INTERACTIONS |    |   |   |
|--------------|-----|-----------------------------------------|--------------|----|---|---|
|              |     |                                         | A            | B  | C | D |
| 35 AND       | 80  | 1                                       |              | 3  | 1 |   |
| 36 AND       | 74  | 5                                       | 3            | 11 | 3 | 3 |
| 37 AND       | 81  | 1                                       |              | 6  |   |   |
| 38 AND       | 83  | 0                                       |              |    |   |   |
| 39 AND       | 86  | 5                                       |              |    |   |   |
| 40 AND       | 90  | 6                                       |              |    |   |   |
| 41 AND       | 84  | 3                                       | 1            | 1  | 2 |   |
| 42 AND       | 81  | 3                                       | 1            | 2  | 1 |   |
| 43 AND       | 76  | 6                                       | 1            | 3  |   |   |
| 44 AND       | 91  | 5                                       |              | 1  |   |   |
| 45 AND       | 88  | 1                                       |              | 2  |   |   |
| 46 AND       | 87  | 1                                       |              |    | 1 | 4 |
| 47 AND       | 85  | 1                                       |              |    | 2 | 1 |
| 48 AND       | 89  | 3                                       |              | 2  |   |   |
| 49 AND       | 86  | 2                                       |              | 6  |   |   |
| 50 AND       | 81  | 3                                       | 1            | 1  | 1 |   |
| 51 AND       | 89  | 2                                       |              | 2  |   | 2 |
| 52 AND       | 85  | 3                                       |              | 3  | 2 | 6 |
| 53 AND       | 85  | 7                                       |              |    | 2 | 1 |
| 54 AND       | 85  | 3                                       |              | 5  | 1 | 1 |
| 55 AND       | 86  | 5                                       |              |    |   | 1 |
| 56 AND       | 87  | 0                                       |              | 1  |   |   |
| 57 AND       | 89  | 2                                       |              |    |   |   |
| 58 AND       | 73  | 0                                       |              | 1  |   |   |
| 59 AND       | 90  | 1                                       |              | 2  | 1 |   |
| 60 AND       | 78  | 4                                       | 1            | 6  | 1 | 1 |
| 61 AND       | 73  | 1                                       | 1            | 1  |   | 1 |
| 62 AND       | 91  | 1                                       |              | 1  |   |   |
| 63 AND       | 90  | 4                                       |              | 2  | 1 |   |
| 64 AND       | 76  | 7                                       | 2            | 2  |   |   |
| 65 AND       | 81  | 3                                       |              | 2  |   |   |
| 66 AND       | 75  | 5                                       |              | 2  |   | 1 |
| 67 AND       | 90  | 1                                       |              |    |   |   |
| 68 AND       | 76  | 3                                       |              | 4  |   |   |
| 69 AND       | 89  | 2                                       | 2            | 6  | 2 | 1 |
| 70 AND       | 79  | 1                                       |              |    |   |   |



**TABLE 3** - Number of times deprescribing was decided for each active ingredient (most frequently changes)

| Active ingredient                               | Number of times it has been deprescribed |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1. Acetylsalicylic Acid (ASA) - B01AC06         | 10                                       |
| 2. Furosemide - C03CA01                         | 9                                        |
| 3. Allopurinol - M04AA01                        | 7                                        |
| 4. Atorvastatin - C10AA05                       | 6                                        |
| 5. Canrenone - C03DA01                          | 5                                        |
| 6. Bisoprolol - C07AB07                         | 4                                        |
| 7. Colecalciferolo (Vitamin D3) - A11CC05       | 4                                        |
| 8. Warfarin - B01AA03                           | 4                                        |
| 9. Acido folico (Folic Acid) - B03BB01          | 3                                        |
| 10. Clopidogrel - B01AC04                       | 3                                        |
| 11. Doxofillina - R03DA04                       | 3                                        |
| 12. Esomeprazolo (Esomeprazole) - A02BC05       | 3                                        |
| 13. Ferroso solfato (Ferrous Sulfate) - B03AA07 | 3                                        |
| 14. Metformina (Metformin) - A10BA02            | 3                                        |
| 15. Pantoprazolo (Pantoprazole) - A02BC02       | 3                                        |
| 16. Ramipril - C09AA05                          | 3                                        |
| 17. Rifaximina (Rifaximin) - A07AA09            | 3                                        |

**TABLE 4** - Changes in the therapy of the pump inhibitors during the project

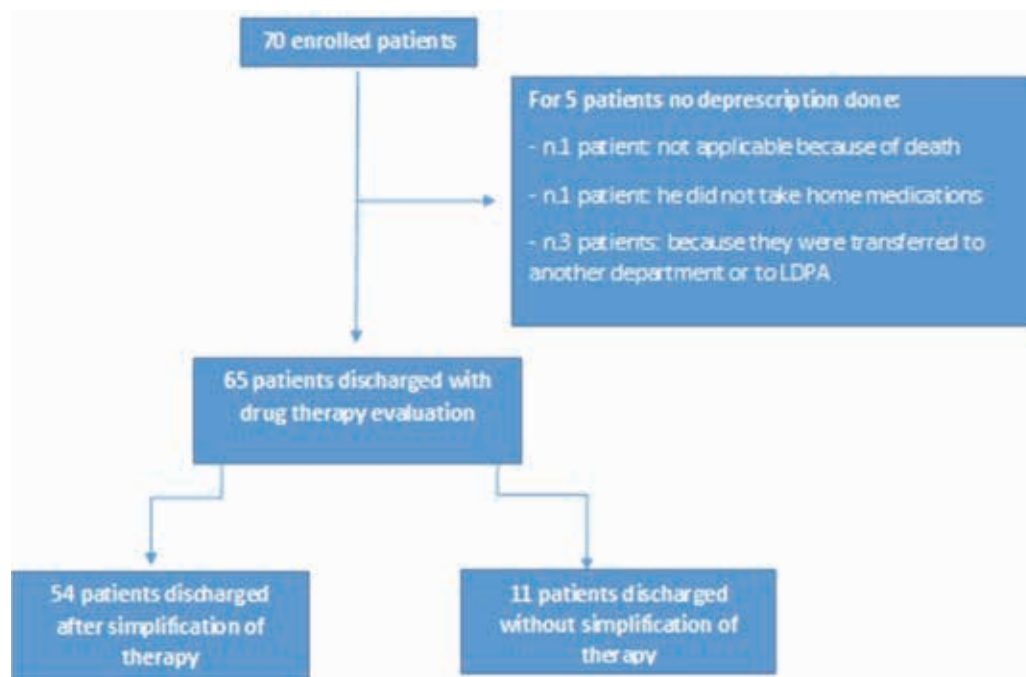
| ATC     | PPI          | New prescriptions | Shift | Disposal |
|---------|--------------|-------------------|-------|----------|
| A02BC01 | Omeprazole   | 1                 | 1     | 1        |
| A02BC05 | Esomeprazole | 3                 | 4     | 1        |
| A02BC02 | Pantoprazole | 17                | 6     | 1        |
| A02BC03 | Lansoprazole | 1                 | 2     | /        |

Pantoprazole is the most used molecule. The therapeutic choice is certainly motivated by reasons of prescriptive appropriateness, given that it is an effective and very rapid active ingredient. However, it is still useful to draw up an evaluation that also places emphasis on pharmaceutical expenditures.

Reasoning in terms of cost (net of co-payment and pay-back) per Defined Daily Dose (DDD), i.e. cost per average daily maintenance dose of each drug, the most convenient molecule appears to be omeprazole (DDD € 0.285) and the prescription of more expensive active molecules like lansoprazole, pantoprazole or esomeprazole should be reserved for those patients who are not candidates for treatment with omeprazole (DDD €0.395 lansoprazole, DDD €0.372 pantoprazole, DDD €0.333 esomeprazole).

Prescribing a molecule at the lowest cost for the NHS allows for a better allocation of resources.

In seven patients, the diabetes treatment regimen was adjusted. Specifically, patients who were initially prescribed oral therapies, such as metformin or repaglinide, transitioned to subcutaneous injectable insulin therapy. Guidelines are oriented towards early insulin therapy in diabetic patients

**FIGURE 3** - Flow-chart reporting the deprescription activity.

because it guarantees a more rapid restoration of physiological postprandial insulinemic profiles, improving glucose tolerance and reducing episodes of hypoglycemia. Thus, the risk of weight gain is controlled by the benefits of improved glycemic control (28).

It is important to point out that, for the purposes of quantifying the deprescribing interventions, any replacements of the anticoagulant drug taken orally [warfarin or new oral anticoagulants (NOAC)] with heparin were not considered, as these are due to normal clinical practice.

The current findings dispute the need to preoperatively withhold aspirin treatment in patients undergoing some particular interventions (29). Also, regarding therapies with warfarin or NOAC, the discussion is open on the timing of

periprocedural interruption of treatment based on their pharmacodynamics and pharmacokinetics features (30).

### Follow-up

Six months later, of the 70 patients, 25 (35.7%) died, 12 did not answer the phone call, and 33 interviews were possible. Using a computer database system, the team verified that the patients who did not answer the phone call were still alive.

As can be seen in Figure 4, the Charlson index is the only one that did not change over time: no other comorbidities were established in the patients enrolled in the period from discharge to follow-up.

The average Exton–Smith index increased by 11.53%, which is indicative of the fact that the level of autonomy of the patients interviewed improved. The Barthel index increased by 25.58%. Positive considerations can be made regarding the patient's mental state of clarity, level of continence, and bed rest. An improvement in the Barthel index also translates into a reduction in the possibility of developing bedsores (Figure 4).

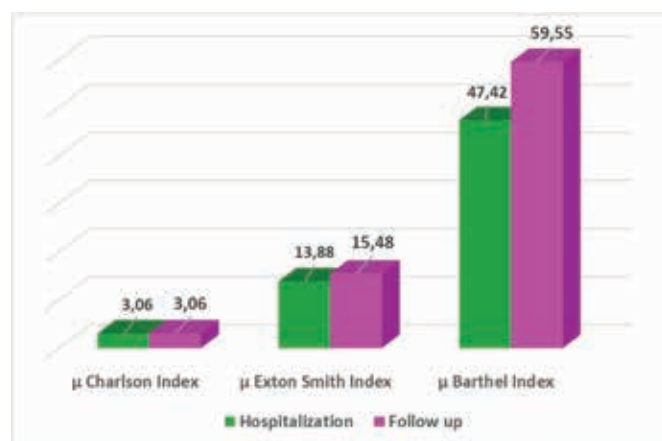


**FIGURE 4** - Comparison between the mean values of the indices compiled at hospitalization and at follow-up.

Analyzing the performance of the individual indices, we noticed that the Barthel index increased or remained the same in 23 cases, while it decreased in 10 cases.

The Exton–Smith index increased in 24 patients and decreased in 9 patients.

It is noted that, with the exception of the Charlson index, the trend of the scores was more or less comparable. In both cases, an increase is significant in terms of a general improvement in the patient's state of health.

The sum of the values collected is always 33, equal to the number of interviews carried out.

### Cost-effectiveness

As regards the pharmaceutical expenditures incurred by the patients included in the project, considering the two semesters before and after the patient's enrollment, pharmaceutical expenditures were observed in 58.6% of patients (41 out of 70). This percentage was raised when considering the patients on whom deprescription was performed (54 out of 70), resulting in higher pharmaceutical spending in 59.3% of cases. In terms of economic value, the cost increase for medications was 47.3%, specifically €77,229.26 in 6 months before inclusion and €113,550.83 in the 6 months after (Table 5). Of €113,550.83 for pharmaceutical expenditures, €46,304.45 (40.8%) were for new drugs prescribed after reconciliation.

Similarly, expenditures for hospitalization also rose by 34.97%, accounting for €157,853.55 in 6 months before inclusion and for €213,058.64 in the 6 months after (Table 5). It is important to underline that the costs relating to hospitalizations were calculated net of the hospitalization that allowed enrollment in the project. Different examinations can be made regarding outpatient services (i.e., specialist visits, laboratory tests, and diagnostic procedures). Among the 70 patients enrolled, there was a reduction of –37.28 in the expenses related to the provisions of outpatient services, which were respectively €35,547.17 and 22,294.28 in 6 months before and after inclusion (Table 5). Nevertheless, it is important to consider that hospitalization costs are significantly influenced by the advanced age and the severity of the clinical conditions of the observed patients. These factors represent independent variables that directly impact costs, making it difficult to establish a direct causal link between these expenses and the pharmacological reconciliation activities. Consequently, variations in hospitalization costs cannot be regarded as a significant indicator of the impact of reconciliation activities, as they are primarily related to the intrinsic characteristics of the patients rather than specific interventions.

An initial analysis suggests that the deprescribing intervention improves the patient's health status but is accompanied by an increase in pharmaceutical spending in the following months and in hospitalizations.

Such results should be contextualized into broader considerations. The use of new drugs in the two-year period examined and their prescription by medical specialists has, in some cases, determined up to a doubling of pharmaceutical spending per patient (ATC L01FC01, B03XA01, L01FF05, L01FG01). The high average age of the patients enrolled led to a rapid and often unstoppable worsening of the patient's general clinical conditions, especially when they were suffering from chronic

**TABLE 5** - Healthcare costs in the 6-month period before and after patients' enrollment (from June 2022 to October 2022) and percentage delta increase ( $\Delta\%$ )

| Time intervals (ranges)         | 6 months before enrollment | 6 months after enrollment     | $\Delta\%$ |
|---------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------|
|                                 | December 2021 to May 2022  | November 2022 to May 2023 (€) |            |
| Pharmaceutical expenditures (€) | 77,229.26                  | 113,550.83*                   | 47.03      |
| Hospitalization (€)             | 157,853.55                 | 213,058.64                    | 34.97      |
| Outpatient services*** (€)      | 35,547.17                  | 22,294.28                     | -37.28     |

\*€46,304.45 (40.8%) of €113,550.83 for new drugs only found post-reconciliation.

\*\*Outpatient services included specialist visits, laboratory tests, and diagnostic procedures.

and disabling pathologies. This inevitably leads to an increase in hospital admissions in elderly patients. Finally, it is also important to highlight how the year 2021, due to the COVID-19 pandemic, saw congestion in hospital facilities, especially in Southern Italy, which caused delays in all those hospitalizations and scheduled interventions for the following year.

These results should be viewed in the light of some limitations. Although the reduction in drug prescriptions might provide several clinical and economic benefits, representing a hot topic of current research, it should be acknowledged that the limited sample size and the short follow-up prevent us from drawing firm conclusions on the generalizability of our findings or their transferability on a national scale. However, similar published studies seem to suggest that 6 months is a suitable timespan to highlight the positive rebounds of medication reconciliation on pharmaceutical expenditures [33]. Lastly, since the administrative databases are primarily conceived for reimbursement purposes, they do not allow the trace of some information, including disease severity, so it was not possible to introduce this variable into the stratification of the cost analysis. Lastly, the present analysis only provides descriptive statistics, with no comparative purposes at the moment. Further studies on a larger population are needed to highlight possible significant differences in the results.

## Conclusions

The modification of the home therapy and the subsequent integration with the drugs prescribed at discharge avoided therapeutical duplication and informed the patient about the possible interactions, even non-serious ones, that could arise from the drugs usually taken.

There is still poor evidence of the actual savings resulting from the deprescribing interventions. A discussion is open about the concept that cost savings brought by deprescribing must be counterbalanced with the cost of the intervention itself and the healthcare personnel dedicated to it. However, reducing the drugs taken by a patient in polypharmacy feasibly brings economic savings, although further research still needs to be conducted (31).

The cost analysis suggests an increase in the pharmaceutical expenditure of the enrolled patients, but this rise is affected by the prescription of new and high-cost drugs. Furthermore, the general worsening of patients' clinical conditions due to their age and pre-existing pathologies has led to an increase in hospitalization costs. It must also

be considered that the activity of counseling at the time of deprescription may have resulted in a greater awareness of the patient about the therapies and, consequently, to better adherence, with an increase in pharmaceutical costs, but which, in the long run, will make possible a decrease in costs for exacerbations (32).

Therefore, an overall approach is necessary. The improvement in the patient's health status, undeniably documented by the three evaluation indices, was accompanied by a reduction in access to outpatient services (i.e., specialist visits, laboratory tests, and diagnostic procedures) and a reduction in the costs deriving from them.

The D.I.Ri.M.O. project suggested that reducing the number of drugs taken by the patient is a viable option, and this might provide benefits in terms of reduction of side effects and improved compliance. Applying this procedure on a large scale might make it possible to optimize the management of chronic patients in both home and hospitalization settings.

A lower number of daily administrations inevitably translates into an increase in the effectiveness of the therapies. The collaboration of multiple professional figures is essential in a not-too-distant future in which the management of chronic conditions will be the main challenge for health services.

## Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Financial support:** This research received no external funding.

**Author contributions:** Conceptualization, M.G.P., C.P. and D.A.; methodology, M.G.P., C.P. and D.A.; software, M.G.P. and C.P.; validation, C.P. and D.T.; formal analysis, M.G.P.; investigation, M.G.P., A.T., C.P., S.L., D.L.; resources, C.P., L.D.E., C.N., B.I., M.M.; writing—original draft preparation, M.G.P.; writing—review and editing, C.P., D.A., D.T.; supervision, C.P., S.L., D.A., D.T.; project administration, C.P., S.L., D.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**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 privacy reasons.

## References

1. AIFA – Italian Medicines Agency: “The use of medicines in Italy – OsMed 2021 Report” Update of 07.29.2022. [Online](#) (Accessed July 2024)
2. Prime Ministerial Decree 01.12.2017: “Definition and updating of the essential levels of assistance, referred to in article 1, paragraph 7, of the legislative decree of December 30 1992, n. 502”

- Official Gazette General Series, n. 65 of March 18 2017. [Online](#) (Accessed July 2024)
3. Ministerial Decree n. 77, 23.05.2022: "Regulation establishing the definition of models and standards for the development of territorial assistance in the National Health Service". [Online](#) (Accessed July 2024)
  4. Presidency of the Council of Ministers. "Italy tomorrow- National Recovery and Resilience Plan". [Online](#) (Accessed July 2024)
  5. Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(5):320-325. [CrossRef PubMed](#)
  6. Ministry of Health: "National Chronicity Plan". Last update 15.09.2016. [Online](#) (Accessed July 2024)
  7. Ministry of Health. "Ministerial Recommendation n°17- Failure to reconcile drug therapy can cause serious harm to patients" Last update: December 2014. [Online](#) (Accessed July 2024)
  8. Crisafulli S, Poluzzi E, Luungchi C, et al. Deprescribing as a strategy for improving safety of medicines in older people: Clinical and regulatory perspective. *Frontiers in Drug Safety and Regulation* 2022; 2 [CrossRef](#)
  9. Zazzara MB, Cangni A, Cas Da R, et al. Medication use and costs among older adults aged 90 years and older in Italy. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13 [CrossRef](#)
  10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205. [CrossRef PubMed](#)
  11. Sivagnanam G. Deprescription: the prescription metabolism. *J Pharmacol Pharmacother*. 2016;7(3):133-137. [CrossRef PubMed](#)
  12. Reeve E, To J, Hendrix I, et al. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013;30(10):793-807. [CrossRef PubMed](#)
  13. Luyms CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice – the ECSTATIC study: a cluster randomized non-inferiority trial. *BMC Med*. 2018;16(1):5. [CrossRef PubMed](#)
  14. Mahlkecht A, Wiedermann CJ, Sandri M, et al. Expert-based medication reviews to reduce polypharmacy in older patients in primary care: a northern-Italian cluster-randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):659. [CrossRef PubMed](#)
  15. Jowett S, Kodabuckus S, Ford GA, et al; OPTIMISE investigators. Cost-effectiveness of antihypertensive deprescribing in primary care: a markov modelling study using data from the OPTIMISE trial. *Hypertension*. 2022;79(5):1122-1131. [CrossRef PubMed](#)
  16. Caldeira D. Deprescribing cardiovascular drugs in low-risk patients increases the risk of uncontrolled blood pressure and LDL-cholesterol. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(6):235-236. [CrossRef PubMed](#)
  17. Sukumar S, Orkaby AR, Schwartz JB, et al. Polypharmacy in older heart failure patients: a multidisciplinary approach. *Curr Heart Fail Rep*. 2022;19(5):290-302. [CrossRef PubMed](#)
  18. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(4):380-385. [CrossRef PubMed](#)
  19. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. [CrossRef PubMed](#)
  20. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, et al. Hospitalizations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):641-651. [CrossRef PubMed](#)
  21. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. AMIS Plus Investigators. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalized with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100(4):288-294. [CrossRef PubMed](#)
  22. Nota 99 per la Prescrizione di farmaci ad uso inalatorio nei pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO); Agenzia Italiana del Farmaco: Rome, Italy, 2021. [Online](#) (Accessed July 2024)
  23. Nota 96 per la Prescrizione di farmaci a base di vitamina D; Agenzia Italiana del Farmaco: Rome, Italy, 2021. [Online](#) (Accessed July 2024)
  24. Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2113186. [CrossRef PubMed](#)
  25. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, et al. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age Ageing*. 2017;46(6):1001-1005. [CrossRef PubMed](#)
  26. Odden MC, et al. The population impact and cost-effectiveness of statins for primary prevention in adults 75 and older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162(8):533. [CrossRef PubMed](#)
  27. Bonnet F, Bénard A, Poulizac P, et al. Discontinuing statins or not in the elderly? Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):342. [CrossRef PubMed](#)
  28. Chadha M, Jain SM, Chawla R, Dharmalingam M, Chaudhury T, Talwarkar PG, Tripathi S, Singh SK, Gutch M, Dasgupta A. Evolution of Guideline Recommendations on Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Over the Last Two Decades: A Narrative Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(8):e160123212777. [CrossRef PubMed](#)
  29. Ashkenazi I, Schermann H, Gold A, et al. Is continuation of anti-platelet treatment safe for elective total hip arthroplasty patients? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(12):2101-2107. [CrossRef PubMed](#)
  30. Kaatz S, Mahan CE, Nakhle A, et al. Management of elective surgery and emergent bleeding with direct oral anticoagulants. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19, 124 [CrossRef](#)
  31. Avery AJ, Bell BG. Rationalizing medications through deprescribing. *BMJ*. 2019;364:l570. [CrossRef PubMed](#)
  32. Procacci C, Degli Esposti L, Furno C, et al. The economic impact of different blood glucose monitoring systems in the diabetic patient: analysis of real-world data from an Italian local health authority. *Ethics Med Public Health*. 2023;29:100912. [CrossRef](#)
  33. Karapinar-Çarkit F, Borgsteede SD, Zoer J, et al. Effect of medication reconciliation on medication costs after hospital discharge in relation to hospital pharmacy labor costs. *Ann Pharmacother*. 2012;46(3):329-338. [CrossRef PubMed](#)

# Costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti con dermatite atopica moderata-grave in Italia

Luca Stingeni<sup>1</sup>, Roberto Ravasio<sup>2</sup>, Chiara Palladino<sup>3</sup>, Sara Di Fino<sup>3</sup>, Anna Levi<sup>3</sup>, Gianluca Ronci<sup>3</sup>, Paolo Gisondi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Section of Dermatology, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia - Italy

<sup>2</sup>HEOR and RWE Lead, More Than Access S.r.l. Società Benefit, Milano - Italy

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

<sup>4</sup>Section of Dermatology and Venereology, Department of Medicine, University of Verona, Verona - Italy

## Cost per responder of upadacitinib 30 mg and dupilumab 300 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Italy

**Purpose:** The objective of this economic evaluation was to compare the cost per responder between upadacitinib (Upa) 30 mg and dupilumab (Dup) 300 mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Italy.

**Methods:** A cost per responder analysis was developed based on results of *Heads Up*, a head-to-head randomized clinical trial. The primary endpoint was EASI75 at week 16, and the secondary endpoints were EASI90, EASI100, and WP-NRS improvement  $\geq 4$  points at week 16. The analysis also assessed a fifth exploratory endpoint from a *Heads Up* post-hoc analysis: EASI90 & WP-NRS 0/1 at week 16. The cost per responder was based on the perspective of the Italian National Health System (I-NHS). Ex-factory prices were used, excluding mandatory and other hidden discounts. The treatment cost was based on the number of administrations at week 16. The cost per responder was adopted as a cost-effectiveness indicator.

**Results:** Independently of the endpoint evaluated, upadacitinib always had the lower cost per responder than dupilumab. In the base case, the cost-effectiveness of upadacitinib ranges from a minimum of €361.50 considering EASI75 index at week 16 (Upa: €8,839.78 vs. Dup: €9,201.28) to a maximum of €50,376.18 considering EASI100 index at week 16 (Upa: €22,535.2 vs. Dup: €72,911.39). The difference in cost per responder between upadacitinib and dupilumab increased with higher EASI response levels.

**Conclusion:** Considering five clinical endpoints, the cost per responder for upadacitinib 30 mg was always lower than for dupilumab 300 mg, highlighting its substantial clinical and economic benefits for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis.

**Keywords:** Atopic dermatitis, Cost per responder, EASI90, EASI100, EASI90 & WP-NRS 0/1, Upadacitinib

## Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una malattia infiammatoria cutanea caratterizzata da un decorso cronico e recidivante, da una morfologia per lo più eczematosa e da un intenso prurito, spesso accompagnato da dolore e da disturbi del sonno (1,2). Rispetto alla popolazione generale i soggetti affetti da DA sono caratterizzati da un maggior rischio di comorbidità (asma bronchiale, rinite allergica, rinosinusite

cronica, congiuntivite allergica, allergia alimentare ed esofagite eosinofila) e da una diminuzione della qualità di vita (QoL) (3,4).

Secondo i risultati di una recente revisione sistematica della letteratura, la prevalenza della DA varia dal 6,3% negli adulti all'11,1% nei bambini e negli adolescenti (5). In Italia non esistono stime precise sulla prevalenza della DA. Una revisione della letteratura, condotta su studi pubblicati dal 2010 in poi, ha stimato una prevalenza mediana del 14,3% nei bambini in età prescolare (da 0 a 5 anni) (6), mentre uno studio multicentrico ha stimato una prevalenza dell'8,1% della DA nella popolazione adulta (7).

Il principale obiettivo dei farmaci somministrati per il trattamento della DA è il controllo della sintomatologia e dell'infiammazione cutanea. La scelta del farmaco da somministrare nel trattamento della DA deve essere effettuata dopo avere valutato la gravità della malattia. Ciò avviene

Received: January 8, 2025

Accepted: February 18, 2025

Published online: March 10, 2025

## Corresponding Author:

Roberto Ravasio

email: [r.ravasio@morethanaccess.com](mailto:r.ravasio@morethanaccess.com)



utilizzando differenti indici, tra cui l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) (8). La DA viene definita moderata-grave con un EASI  $\geq 16$  oppure con un EASI  $< 16$ , ma in presenza di almeno una delle seguenti quattro condizioni: i) localizzazione della malattia al volto, alle mani o ai genitali; ii) prurito con punteggio su scala numerica (*Numerical Rating Scale*, NRS)  $> 7$ ; iii) sonno disturbato con punteggio NRS  $> 7$ ; iv) compromissione della QoL, valutata con il questionario *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (8).

La forma moderata-grave richiede una terapia sistemica che si basa sulla somministrazione di immunosoppressori sistemici tradizionali (metotrexato [off-label], ciclosporina, micofenolato mofetile [off-label]), di farmaci biologici (dupilumab, tralokinumab e lebrikizumab [attualmente in classe Cnn]) e di inibitori delle Janus chinasi (abrocitinib, baricitinib, upadacitinib).

Upadacitinib, inibitore selettivo e reversibile delle Janus chinasi (JAK), inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3 (9). Dupilumab è un anticorpo IgG4 monoclonale completamente umano che si lega alla subunità alfa condivisa del recettore dell'interleuchina 4 e quindi inibisce la trasduzione del segnale di IL-4 e IL-13 (10).

Lo studio Heads Up (NCT03738397) di fase 3b, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e in doppio placebo, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib (30 mg somministrati una volta al giorno) rispetto a dupilumab (300 mg somministrati per via sottocutanea ogni due settimane) nel trattamento di pazienti affetti da DA moderata-grave in 24 settimane (11). Upadacitinib ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto a dupilumab, senza un aumento degli eventi avversi (AE) (11).

È di seguito riportata l'analisi economica del costo per responder di upadacitinib e di dupilumab nel trattamento della DA moderata-grave con l'obiettivo di fornire un giudizio sulla costo-efficacia di farmaci somministrati per una stessa indicazione terapeutica.

## Metodi

### Premessa

Il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg è stato effettuato utilizzando, come base clinica, i principali (*primary* e *secondary*) endpoint indagati dallo studio di confronto diretto Heads Up (11). L'analisi economica ha adottato la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), considerando i soli costi dei trattamenti farmacologici. Dall'analisi sono stati esclusi i costi per la somministrazione dei farmaci, in quanto si è assunto che, dal momento che upadacitinib 30 mg è somministrato per via orale (OS) e dupilumab 300 mg per via sottocutanea (SC), non determinino alcun costo a carico del SSN, poiché somministrati dal paziente (o caregiver) al proprio domicilio. Dall'analisi sono stati inoltre esclusi i costi associati alla gestione degli eventi avversi gravi (*Serious Adverse Events*, SAE) correlati al trattamento farmacologico somministrato, in quanto il profilo di sicurezza indagato dallo studio di confronto diretto Heads Up (11) non ha evidenziato significative differenze tra upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg.

### Popolazione

In linea con lo studio di confronto diretto Heads Up (11), l'analisi del costo per responder è riferita a una coorte di pazienti adulti (età compresa tra i 18 e i 75 anni) con DA diagnosticata secondo i criteri di Hanifin e Rajka (12), candidati alla terapia sistemica (risposta inadeguata o controindicazioni ai trattamenti topici e sistemici tradizionali per DA) e che presentavano una malattia moderata-grave (definita come  $\geq 10\%$  della superficie corporea affetta da DA, EASI  $\geq 16$ , punteggio IGA [*Investigator Global Assessment*] per la DA  $\geq 3$  alle visite di screening e al basale e punteggio medio settimanale WP-NRS [*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*]  $\geq 4$  al basale). Nello studio Heads Up era vietato l'uso precedente di JAK inibitori o di dupilumab (11).

### Dati clinici

Gli endpoint utilizzati nell'analisi economica riflettono i risultati dello studio di confronto diretto Heads Up, in cui 673 soggetti adulti con DA moderata-grave sono stati randomizzati a ricevere upadacitinib 30 mg ( $n = 342$ ; maschi: 53,5%; età media: 36,2 anni) o dupilumab 300 mg ( $n = 331$ ; maschi: 58,0%; età media: 36,3 anni) (11). Le principali caratteristiche demografiche al basale sono risultate bilanciate tra i due gruppi di trattamento, compresi gli score di malattia (EASI [upadacitinib  $31,0 \pm 12,6$  vs dupilumab  $29,2 \pm 11,6$ ], IGA [upadacitinib 49,4% moderato e 50,6% grave vs dupilumab 48,0% moderato e 52,0% grave]) (11). Il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento è risultato modesto per entrambi i farmaci; il 96,5% dei pazienti ha, infatti, completato il trattamento a 16 settimane con upadacitinib 30 mg e il 95,5% con dupilumab 300 mg (11).

Il raggiungimento di EASI75 (miglioramento del 75% del punteggio EASI rispetto al valore al basale) a 16 settimane è il *primary* endpoint dello studio Heads Up (11). I *secondary* endpoint erano rappresentati dal raggiungimento degli indici EASI90, EASI100 e WP-NRS a 16 settimane, dell'indice WP-NRS a 4 settimane, dell'indice EASI75 a 2 settimane, dell'indice WP-NRS a 1 settimana e del miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane (11). A 24 settimane sono stati valutati ulteriori endpoint non classificati, tra cui l'EASI75, l'EASI90 e l'EASI100, nonché il miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  (11).

La Tabella 1 riporta il dettaglio degli endpoint considerati nella presente analisi economica. Nello specifico sono stati considerati il *primary* endpoint EASI75 a 16 settimane e i *secondary* endpoint EASI90 ed EASI100 e miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane (11). Oltre a questi, l'analisi economica ha considerato anche l'endpoint esplorativo combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, valutato in una successiva analisi post-hoc dello studio di confronto diretto Heads Up (13).

### Orizzonte temporale

Il calcolo del costo per responder è stato effettuato adottando un orizzonte temporale di 16 settimane, in linea con i *timepoint* del *primary* e dei *secondary* endpoint dello studio Heads Up (11).

### **Schema di somministrazione**

Lo schema di somministrazione adottato per il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg riflette il dosaggio somministrato nello studio Heads Up (11). Nello specifico, per upadacitinib è stata considerata una dose di 30 mg somministrata per OS una volta al giorno, mentre per dupilumab è stata considerata una dose di carico iniziale di 600 mg per via SC (due fiale da 300 mg), seguita da una dose di 300 mg per via SC a settimane alterne (9-11).

### **Costo di acquisto dei farmaci**

La valorizzazione dei consumi di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg è stata fatta considerando per entrambe le specialità farmaceutiche i rispettivi prezzi ex-factory pubblicati in Gazzetta Ufficiale, al lordo delle riduzioni temporanee di legge (14) e di eventuali sconti confidenziali o di sconti applicate in sede di gara regionale. Nell'analisi economica sono stati quindi considerati un prezzo ex-factory lordo di € 1.600,00 per una confezione di upadacitinib (RINVOQ®) contenente 28 compresse da 30 mg ciascuna (15) e un prezzo ex-factory lordo di € 640,00 per una confezione di dupilumab (DUPIXENT®) contenente 1 siringa da 300 mg (16).

### **Analisi di sensibilità**

Con lo scopo di valutare il grado di incertezza dei risultati del caso base del costo per responder, è stata condotta un'ampia analisi di sensibilità inerente ai dati di efficacia dello studio Heads Up (11,13) e al prezzo di acquisto dei farmaci.

### **Analisi deterministica**

Rispetto al caso base, è stato ricalcolato il costo per responder sostituendo, per ogni confronto, il valore del caso base di dupilumab per gli endpoint EASI75, EASI90, EASI100 e miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane con il corrispondente valore indicato dall'estremo superiore dell'intervallo di confidenza riportato nella Tabella 1.

### **Analisi della soglia**

Dal momento che l'analisi post-hoc che ha stimato l'endpoint esplorativo combinato EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane (13) non ha fornito gli intervalli di confidenza per upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg, si è deciso di condurre un'analisi della soglia per stimare per quale valore di questo endpoint dupilumab determini un costo per responder inferiore a quello di upadacitinib.

### **Analisi di scenario**

Dal momento che il prezzo ex-factory lordo di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg considerato nel caso base dell'analisi potrebbe non riflettere il reale prezzo di cessione praticato alle strutture sanitarie (presenza di sconti confidenziali), è stata eseguita un'analisi di scenario per stimare la variabilità dei risultati a fronte di alcune ipotesi di sconto. Attraverso una serie di Tabelle a matrice, per ciascun endpoint sono state stimate tutte le possibili combinazioni di

risultato, assumendo per entrambi i farmaci una variabilità dello sconto confidenziale tra il 5% e il 90% dell'attuale prezzo ex-factory lordo.

## **Risultati**

### **Costo per responder**

Nelle Figure 1-5 viene presentato il costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg calcolato considerando l'EASI75 a 16 settimane, l'EASI90 a 16 settimane, l'EASI100 a 16 settimane, il miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane e l'endpoint combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, rispettivamente.

In ciascuno dei cinque confronti, upadacitinib 30 mg determina sempre il minor costo per responder rispetto a dupilumab 300 mg. La differenza del costo per responder a vantaggio di upadacitinib 30 mg varia da un minimo di € 361,50 considerando l'indice EASI75 a 16 settimane (€ 8.839,78 vs € 9.201,28, Fig. 1) a un massimo di € 50.376,18 considerando l'indice EASI100 a 16 settimane (€ 22.535,20 vs € 72.911,39, Fig. 3).

### **Analisi deterministica**

La Tabella 2 riporta i risultati dell'analisi deterministica. Upadacitinib 30 mg continua a essere costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg considerando gli indici EASI90 a 16 settimane, EASI100 a 16 settimane e miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane. Differentemente, un valore dell'endpoint EASI75 di dupilumab superiore al 65,2% (caso base: 62,6% [IC95% 57,4%–67,8%]) determina un costo per responder inferiore a quello calcolato per upadacitinib 30 mg.

### **Analisi della soglia**

Upadacitinib 30 mg non risulta costo-efficace solo a fronte di un incremento superiore al 133,6% del valore del caso base dell'endpoint esplorativo EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane di dupilumab 300 mg (dal 12,6% al 29,4%).

### **Analisi di scenario**

I risultati dell'analisi di scenario, finalizzata a stimare l'impatto di alcune ipotesi di sconto adottate per il calcolo del costo per responder di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg, sono presentati nelle Tabelle 3–7. Considerando l'indice EASI75 a 16 settimane e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che upadacitinib 30 mg sia costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg è del 52,6% (Tab. 3). Valutando gli endpoint EASI90 a 16 settimane ed EASI100 a 16 settimane, tale probabilità sarebbe del 65,9% (Tab. 4) e dell'89,5% (Tab. 5), rispettivamente. Considerando, invece, il miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane e tutte le possibili combinazioni di sconto, la probabilità che il costo per responder di upadacitinib 30 mg sia inferiore a quello di dupilumab 300 mg è del 66,2% (Tab. 6). Infine, l'analisi di scenario riferita all'indice esplorativo combinato EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane determina una probabilità dell'83,1% che upadacitinib 30 mg sia costo-efficace rispetto a dupilumab 300 mg (Tab. 7).

TABELLA 1 - Endpoint clinici valutati nell’analisi economica

| Endpoint                     | Timepoint    | Upadacitinib 30 mg      | Dupilumab 300 mg        | Differenza | P value | Fonte |
|------------------------------|--------------|-------------------------|-------------------------|------------|---------|-------|
| <b>Primary endpoint</b>      |              |                         |                         |            |         |       |
| EASI75                       | 16 settimane | 72,40%<br>(67,6%-77,2%) | 62,60%<br>(57,4%-67,8%) | 9,7        | 0,007   | (11)  |
| <b>Secondary endpoint</b>    |              |                         |                         |            |         |       |
| EASI90                       | 16 settimane | 61,60%<br>(56,4%-66,8%) | 40,30%<br>(35,0%-45,6%) | 21,2       | < 0,001 | (11)  |
| EASI100                      | 16 settimane | 28,40%<br>(23,6%-33,2%) | 7,90%<br>(5,0%-10,8%)   | 20,4       | < 0,001 | (11)  |
| Miglioramento del WP NRS ≥ 4 | 16 settimane | 56,10%<br>(50,8%-61,5%) | 36,40%<br>(31,1%-41,6%) | 19,8       | < 0,001 | (11)  |
| <b>Endpoint esplorativo</b>  |              |                         |                         |            |         |       |
| EASI90 & WP-NRS 0/1          | 16 settimane | 32,70%                  | 12,60%                  | 20,1       | < 0,001 | (12)  |



FIGURA 1 - Costo per respon-  
der: EASI75 a 16 settimane.

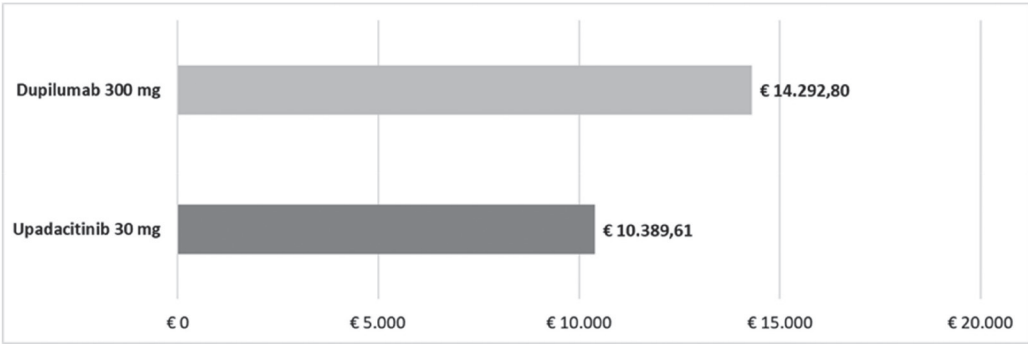


FIGURA 2 - Costo per respon-  
der: EASI90 a 16 settimane.

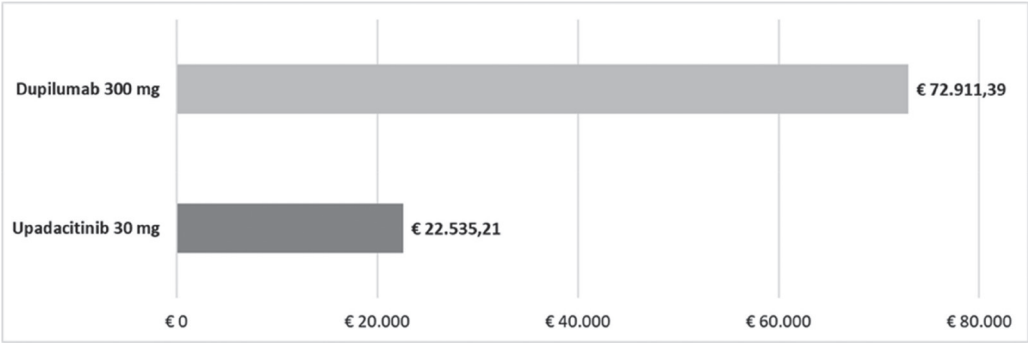


FIGURA 3 - Costo per respon-  
der: EASI100 a 16 settimane.



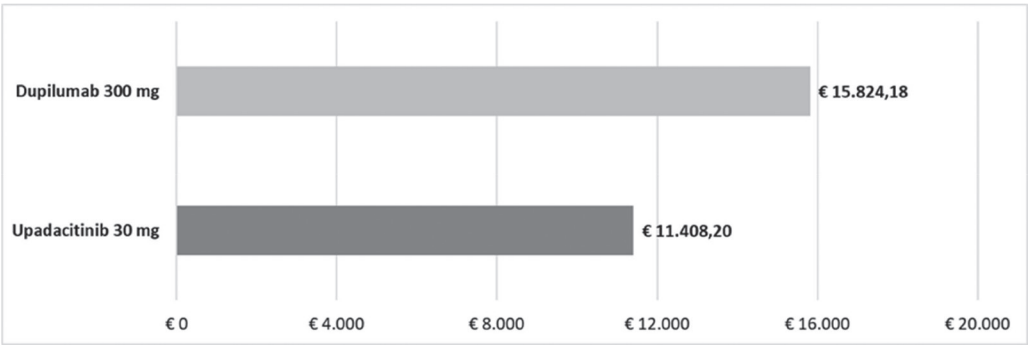


**FIGURA 4** - Costo per respon-  
der: miglioramento WP-NRS ≥  
4 a 16 settimane.

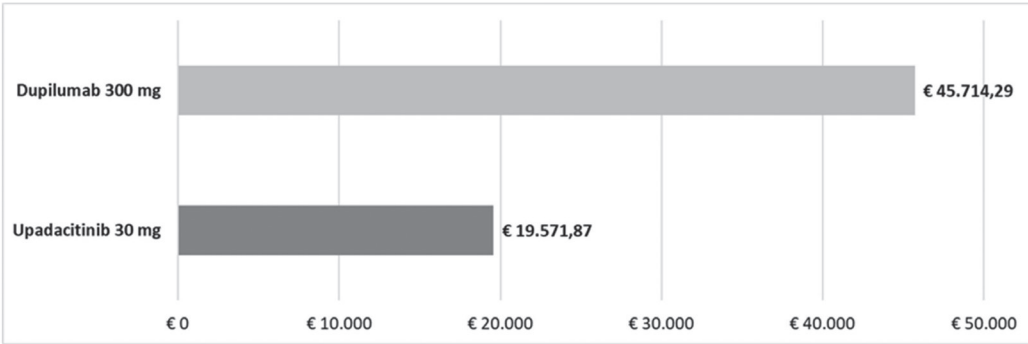


**FIGURA 5** - Costo per respon-  
der: EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16  
settimane.

**TABELLA 2** - Risultati dell’analisi deterministica

| Endpoint                              | Efficacia | Costo per responder a 16 settimane |
|---------------------------------------|-----------|------------------------------------|
| <b>EASI75 a 16 settimane</b>          |           |                                    |
| Upadacitinib 30 mg                    | 72,4%     | € 8.839,78                         |
| Dupilumab 300 mg*                     | 67,8%     | € 8.495,58                         |
| Differenza (upadacitinib - dupilumab) |           | € 344,20                           |
| <b>EASI90 a 16 settimane</b>          |           |                                    |
| Upadacitinib 30 mg                    | 61,6%     | € 10.389,61                        |
| Dupilumab 300 mg*                     | 45,6%     | € 12.631,58                        |
| Differenza (upadacitinib - dupilumab) |           | -€ 2.241,97                        |
| <b>EASI100 a 16 settimane</b>         |           |                                    |
| Upadacitinib 30 mg                    | 28,4%     | € 22.535,21                        |
| Dupilumab 300 mg*                     | 10,8%     | € 53.333,33                        |
| Differenza (upadacitinib - dupilumab) |           | -€ 30.798,12                       |
| <b>WP NRS ≥ 4 a 16 settimane</b>      |           |                                    |
| Upadacitinib 30 mg                    | 56,1%     | € 11.408,20                        |
| Dupilumab 300 mg*                     | 41,6%     | € 13.846,15                        |
| Differenza (upadacitinib - dupilumab) |           | -€ 2.437,95                        |

\*Rispetto al caso base, nell’analisi deterministica è stato ricalcolato il costo per responder sostituendo, per ogni confronto, il valore del caso base di dupilumab per gli endpoint EASI75, EASI90, EASI100 e miglioramento del WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane con il corrispondente valore indicato dall’estremo superiore dell’intervallo di confidenza riportato nella Tabella 1.

TABELLA 3 - Analisi di scenario: EASI75 a 16 settimane

|                                   | Sconto %<br>Dupilumab<br>300 mg | 0%    | 5%    | 10%   | 15%   | 20%   | 25%   | 30%   | 35%   | 40%   | 45%   | 50%   | 55%   | 60%   | 65%   | 70%   | 75%   | 80%   | 85%   | 90% |
|-----------------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|
| Sconto %<br>Upadacitinib<br>30 mg |                                 | 9.201 | 8.741 | 8.281 | 7.821 | 7.361 | 6.901 | 6.441 | 5.981 | 5.521 | 5.061 | 4.601 | 4.141 | 3.681 | 3.220 | 2.760 | 2.300 | 1.840 | 1.380 | 920 |
| 0%                                | 8.840                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 5%                                | 8.398                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 10%                               | 7.956                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 15%                               | 7.514                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 20%                               | 7.072                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 25%                               | 6.630                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 30%                               | 6.188                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 35%                               | 5.746                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 40%                               | 5.304                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 45%                               | 4.862                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 50%                               | 4.420                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 55%                               | 3.978                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 60%                               | 3.536                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 65%                               | 3.094                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 70%                               | 2.652                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 75%                               | 2.210                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 80%                               | 1.768                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 85%                               | 1.326                           |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |
| 90%                               | 884                             |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |     |

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 4 - Analisi di scenario: EASI90 a 16 settimane

|                                   | Sconto %<br>Dupilumab<br>300 mg | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25%    | 30%    | 35%   | 40%   | 45%   | 50%   | 55%   | 60%   | 65%   | 70%   | 75%   | 80%   | 85%   | 90%   |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sconto %<br>Upadacitinib<br>30 mg |                                 | 14.293 | 13.578 | 12.864 | 12.149 | 11.434 | 10.720 | 10.005 | 9.290 | 8.576 | 7.861 | 7.146 | 6.432 | 5.717 | 5.002 | 4.288 | 3.573 | 2.859 | 2.144 | 1.429 |
| 0%                                | 10.390                          |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 5%                                | 9.870                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 10%                               | 9.351                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 15%                               | 8.831                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 20%                               | 8.312                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 25%                               | 7.792                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 30%                               | 7.273                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 35%                               | 6.753                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 40%                               | 6.234                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 45%                               | 5.714                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 50%                               | 5.195                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 55%                               | 4.675                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 60%                               | 4.156                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 65%                               | 3.636                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 70%                               | 3.117                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 75%                               | 2.597                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 80%                               | 2.078                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 85%                               | 1.558                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 90%                               | 1.039                           |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.



TABELLA 5 - Analisi di scenario: EASI100 a 16 settimane

|                                   | Sconto %<br>Dupilumab<br>300 mg | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25%    | 30%    | 35%    | 40%    | 45%    | 50%    | 55%    | 60%    | 65%    | 70%    | 75%    | 80%    | 85%    | 90%   |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|
| Sconto %<br>Upadacitinib<br>30 mg |                                 | 72.911 | 69.266 | 65.620 | 61.975 | 58.329 | 54.684 | 51.038 | 47.392 | 43.747 | 40.101 | 36.456 | 32.810 | 29.165 | 25.519 | 21.873 | 18.228 | 14.582 | 10.937 | 7.291 |
| 0%                                | 22.535                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 5%                                | 21.408                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 10%                               | 20.282                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 15%                               | 19.155                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 20%                               | 18.028                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 25%                               | 16.901                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 30%                               | 15.775                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 35%                               | 14.648                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 40%                               | 13.521                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 45%                               | 12.394                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 50%                               | 11.268                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 55%                               | 10.141                          |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 60%                               | 9.014                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 65%                               | 7.887                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 70%                               | 6.761                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 75%                               | 5.634                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 80%                               | 4.507                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 85%                               | 3.380                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |
| 90%                               | 2.254                           |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 6 - Analisi di scenario: WP-NRS ≥ 4 a 16 settimane

|                                   | Sconto %<br>Dupilumab<br>300 mg | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25%    | 30%    | 35%    | 40%   | 45%   | 50%   | 55%   | 60%   | 65%   | 70%   | 75%   | 80%   | 85%   | 90%   |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Sconto %<br>Upadacitinib<br>30 mg |                                 | 15.824 | 15.033 | 14.242 | 13.451 | 12.659 | 11.868 | 11.077 | 10.286 | 9.495 | 8.703 | 7.912 | 7.121 | 6.330 | 5.538 | 4.747 | 3.956 | 3.165 | 2.374 | 1.582 |
| 0%                                | 11.408                          |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 5%                                | 10.838                          |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 10%                               | 10.267                          |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 15%                               | 9.697                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 20%                               | 9.127                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 25%                               | 8.556                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 30%                               | 7.986                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 35%                               | 7.415                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 40%                               | 6.845                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 45%                               | 6.275                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 50%                               | 5.704                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 55%                               | 5.134                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 60%                               | 4.563                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 65%                               | 3.993                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 70%                               | 3.422                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 75%                               | 2.852                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 80%                               | 2.282                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 85%                               | 1.711                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 90%                               | 1.141                           |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

TABELLA 7 - Analisi di scenario: EASI90 & WP-NRS 0/1

|                                | Sconto %<br>Upadacitinib<br>300 mg | 0%     | 5%     | 10%    | 15%    | 20%    | 25%    | 30%    | 35%    | 40%    | 45%    | 50%    | 55%    | 60%    | 65%    | 70%    | 75%    | 80%   | 85%   | 90%   |
|--------------------------------|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|
| Sconto %<br>Dupilumab<br>30 mg |                                    | 45.714 | 43.429 | 41.143 | 38.857 | 36.571 | 34.286 | 32.000 | 29.714 | 27.429 | 25.143 | 22.857 | 20.571 | 18.286 | 16.000 | 13.714 | 11.429 | 9.143 | 6.857 | 4.571 |
| 0%                             | 19.572                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 5%                             | 18.593                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 10%                            | 17.615                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 15%                            | 16.636                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 20%                            | 15.657                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 25%                            | 14.679                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 30%                            | 13.700                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 35%                            | 12.722                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 40%                            | 11.743                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 45%                            | 10.765                             |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 50%                            | 9.786                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 55%                            | 8.807                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 60%                            | 7.829                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 65%                            | 6.850                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 70%                            | 5.872                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 75%                            | 4.893                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 80%                            | 3.914                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 85%                            | 2.936                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |
| 90%                            | 1.957                              |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |       |       |       |

Grigio = costo per responder di upadacitinib < costo per responder di dupilumab; Rosso = costo per responder di upadacitinib > costo per responder di dupilumab.

Discussione

L’analisi economica costituisce un elemento fondamentale nel processo di *assessment* di un farmaco nel trattamento di malattie infiammatorie croniche, come, per esempio, la DA. Probabilmente, al fine di guidare l’allocazione ottimale delle risorse sanitarie, l’analisi di costo-efficacia (costo per responder) costituisce l’approccio metodologico più appropriato, soprattutto in presenza di esiti clinici concordati per valutare la gravità di una malattia, come quelli indagati dallo studio di confronto diretto Heads Up (11, 13). In quest’ottica, la presente analisi ha confrontato, tramite il costo per responder (quale indicatore di sintesi), i benefici clinici e i costi di trattamento associati all’utilizzo di upadacitinib 30 mg o di dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di DA moderata-grave.

Gli endpoint dello studio Heads Up (11,13), che ha valutato l’efficacia di upadacitinib 30 mg e di dupilumab 300 mg nel trattamento della DA moderata-grave risultano fondamentali per la presente valutazione. È stato scelto questo studio di fase 3b in quanto ha fornito i risultati clinici di un confronto diretto tra upadacitinib 30 mg e dupilumab 300 mg nel trattamento della DA moderata-grave (11,13). Differentemente da quanto avviene solitamente nella conduzione di analisi economiche, dove vengono spesso utilizzati per necessità endpoint clinici forniti da confronti indiretti, la presenza di uno studio di confronto diretto costituisce un importante punto di forza della presente analisi.

Indipendentemente dall’endpoint considerato, il costo per responder di upadacitinib 30 mg è risultato sempre inferiore rispetto a quello calcolato per dupilumab 300 mg,

determinando un’efficiente allocazione delle risorse sanitarie. La differenza del costo per responder a vantaggio di upadacitinib 30 mg varia da un minimo di € 361,50 considerando l’EASI75 a 16 settimane (€ 8.839,78 vs € 9.201,28) a un massimo di € 50.376,18 considerando l’EASI100 a 16 settimane (€ 22.535,2 vs € 72.911,39). Questo risultato si traduce in un efficientamento dell’impiego del budget per l’acquisto dei farmaci, poiché, a parità di risorse economiche disponibili, upadacitinib permette a un maggior numero di pazienti di raggiungere il target terapeutico (endpoint primario, secondari e combinato) rispetto a dupilumab.

Dal momento che in letteratura non sono presenti altre valutazioni economiche che abbiano confrontato i due farmaci nel trattamento della DA moderata-grave, non è stato possibile confrontare i presenti risultati con quelli di altre analisi. In alternativa è stata però condotta un’ampia analisi di sensibilità che ha studiato la variabilità sia clinica che economica del confronto.

La variabilità clinica è stata analizzata grazie a un’analisi deterministica in cui i valori medi di efficacia di dupilumab considerati nel caso base sono stati sostituiti dai corrispondenti estremi superiori degli intervalli di confidenza. A esclusione dell’EASI75 a 16 settimane, in tutte le simulazioni upadacitinib 30 mg è risultato costo efficace rispetto a dupilumab 300 mg, evidenziando anche una relazione tra aumento della restrizione del criterio EASI e aumento della differenza di costo per responder (differenza EASI90: € 2.241,97; differenza EASI100: € 30.798,12). Nell’ipotesi, invece, di considerare rispetto al caso base (62,6% [IC 95% 57,4%-67,8%]) un valore superiore al 65,2% dell’EASI75 a 16 settimane, incluso nell’intervallo di confidenza, dupilumab 300 mg sarebbe



costo-efficace rispetto a upadacitinib 30 mg. Infine, per l'EASI 90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, dal momento che l'analisi post-hoc dello studio Heads Up non ha fornito i rispettivi intervalli di confidenza per upadacitinib e dupilumab, è stato individuato il corrispettivo valore soglia per cui dupilumab determini un costo per responder inferiore a quello di upadacitinib. Ciò avviene solo a fronte di un ipotetico aumento del 133,6% del valore considerato nel caso base (dal 12,6% al 29,43%), ipotesi probabilmente poco realistica.

La variabilità economica è stata invece valutata tramite la conduzione di un'analisi di scenario. In questo caso il costo per responder delle due alternative associato a ciascun endpoint è stato ricalcolato ipotizzando per entrambi i farmaci una variabilità del prezzo ex-factory lordo determinata dall'applicazione di un possibile sconto compreso tra il 5% e il 90%. La probabilità che upadacitinib risulti costo-efficace rispetto a dupilumab aumenta all'aumentare della restrizione degli indici EASI a 16 settimane (EASI75: 52,6%; EASI90: 65,9%; EASI100: 89,5%), mentre, per gli indici quali il miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$  a 16 settimane e l'EASI90 & WP-NRS 0/1 a 16 settimane, la probabilità che il costo per responder di upadacitinib 30 mg sia inferiore a quello di dupilumab 300 mg è, rispettivamente, del 66,2% e dell'83,1%.

Alla luce dei risultati dell'analisi di sensibilità è quindi possibile affermare che l'eventuale variabilità associata sia agli endpoint sia al costo di acquisto dei farmaci non determini incertezza sui risultati del caso base.

Un possibile elemento di criticità della valutazione condotta potrebbe risiedere nella scelta dell'orizzonte temporale, in quanto Linee Guida nazionali (17) e internazionali (18, 19) raccomandano l'adozione di periodi di osservazione con una durata sufficientemente lunga da catturare le differenze più importanti in termini sia di efficacia che di costi. La scelta di un orizzonte temporale a 16 settimane è stata determinata dai *timepoint* del *primary* e dei *secondary* endpoint dello studio Heads Up (11). Sarebbe stato auspicabile disporre di dati di efficacia a 52 settimane (1 anno), ma, in assenza di ciò, si è ritenuto più corretto limitare l'analisi a 16 settimane, piuttosto che estrapolare all'anno i risultati dello studio Heads Up (11), assumendo che rimanessero costanti nel tempo. In attesa che in futuro possano essere a disposizione dati sul medio e/o lungo periodo, si ritiene che 4 mesi (16 settimane) possano comunque essere sufficienti per dare un'indicazione circa l'efficacia di un farmaco nel trattamento di una malattia cronica come la dermatite atopica.

Dall'analisi del costo per responder sono stati esclusi i costi per la somministrazione e quelli associati a eventi avversi gravi correlati al trattamento somministrato. Nonostante upadacitinib e dupilumab siano caratterizzati da differenti vie di somministrazione, il primo somministrato per OS e il secondo per via SC, si è ipotizzato in via conservativa per entrambi che il farmaco venga assunto dal paziente al proprio domicilio senza determinare costi aggiuntivi per il SSN. L'eventuale inclusione del costo di somministrazione per la formulazione SC di dupilumab, a fronte del basso importo riconosciuto dalla tariffa rimborsata dal SSN, di fatto non modificherebbe significativamente i risultati del caso base. Va però sottolineato come, in ambito organizzativo, la scelta di un trattamento orale rispetto a uno sottocute potrebbe però facilitare

l'ottimizzazione della gestione del carico dei pazienti afferenti a una struttura sanitaria, elemento valido soprattutto per le malattie a decorso cronico, come la DA. Infine, i costi correlati alla gestione dei SAE associati al trattamento somministrato sono stati esclusi dalla valutazione, poiché per le due alternative lo studio Heads Up non ha riportato differenze (upadacitinib 30 mg: 2,9% vs dupilumab 300 mg: 1,2%) tali da assumere costi incrementali che potrebbero determinare sensibili scostamenti rispetto ai risultati del caso base.

Infine, essendo basata su un unico studio di confronto diretto, la validità dei risultati trovati in questa sede dovrebbe essere confermata da ulteriori (e future) evidenze cliniche nel trattamento di pazienti con dermatite atopica moderata-grave.

## Conclusioni

Alla luce del costo per responder calcolato per il *primary* (EASI75) e per i *secondary* (EASI90, EASI100, miglioramento del WP-NRS  $\geq 4$ ) endpoint e per quello combinato (EASI90 & WP-NRS 0/1) a 16 settimane dello studio di confronto diretto Heads Up, la presente analisi economica ha evidenziato, nella prospettiva del SSN, la costo-efficacia di upadacitinib 30 mg rispetto a dupilumab 300 mg nel trattamento di pazienti adulti affetti da DA moderata-grave.

## Acknowledgements

The Authors wish to thank Marika De Nigris, for providing editorial support on behalf of More Than Access S.r.l. Società Benefit, supported by AbbVie. The Authors wish to thank Marco di Fraia, of AbbVie for the support and critical review of the article on behalf of AbbVie.

## Disclosures

**Financial support:** AbbVie funded the project and participated in the design of the manuscript and in the review of the data.

**Conflict of interest:** Paolo Gisondi received consultation fees for serving as a speaker in symposia for AbbVie, Ammirall, Amgen, UCB, Janssen, Novartis, Eli Lilly, Sanofi. Luca Stingoni is investigator and speaker for AbbVie, Ammirall, Amgen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, and Sanofi. Roberto Ravasio is a consultant of More Than Access S.r.l. Società Benefit and he has no conflict of interest in this research. Sara Di Fino, Anna Levi, Chiara Palladino and Gianluca Ronci are AbbVie employees and may own AbbVie stocks.

## Bibliografia

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1. [CrossRef PubMed](#)
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360. [CrossRef PubMed](#)
3. Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):3-8. [CrossRef PubMed](#)
4. 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](#)

5. Migliaiava CB, Lazzarini R, Stein C, et al. Prevalence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatitis*. 2024; [CrossRef PubMed](#)
6. Neri I, Galeone C, Pelucchi C, et al. Atopic Dermatitis in Italian Pre-School Children: Literature Review of Epidemiological Data with a Focus on Disease Prevalence and Severity. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1629. [CrossRef PubMed](#)
7. 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](#)
8. 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 (SDeMaST), 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](#)
9. EMA. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Rinvoq. [Online](#) (Accessed January 2025)
10. EMA. Riassunto delle caratteristiche di prodotto Dupixent. [Online](#) (Accessed January 2025)
11. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055. [CrossRef PubMed](#)
12. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica*. 1980;60(92):44-47. 1980;60(92):44-47. [CrossRef](#)
13. Eric L Simpson, Antonio Costanzo, Vimal H Prajapati, Brian M Calimlim, Alvina D Chu, Tianshuang Wu, Kilian Eyerich. 528 - Rapid skin clearance and itch improvement with upadacitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase 3b head-to-head clinical trial (Heads Up). *British Journal of Dermatology*, Volume 190, Issue Supplement\_2, February 2024, Pages ii30–ii31. [CrossRef](#)
14. Determinazione AIFA del 3 luglio 2006, GU n 156 del 7 luglio 2006, e successiva Determinazione AIFA del 9 febbraio 2007, GU no 57 del 9 marzo 2007 e proroghe. [Online](#) (Accessed January 2025)
15. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACODETERMINA 16 maggio 2024 Regime di rimborsabilit  e prezzo a seguito di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Rinvoq». (Determina n. 16/2024). (24A02550) (GU Serie Generale n.118 del 22-05-2024). [Online](#) (Accessed January 2025)
16. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACODETERMINA 8 febbraio 2022 Regime di rimborsabilit  e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Dupixent». (Determina n. 116/2022). (22A01100) (GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022). [Online](#) (Accessed January 2025)
17. Fattore G. Gruppo di lavoro AIES (coordinato da G. Fattore). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2009;11(2):83-93. [CrossRef](#)
18. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. 2013. [Online](#) (Accessed January 2025)
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 3rd Edition. 2006. [Online](#) (Accessed January 2025)

# Assessing the economic burden of Waldenström's Macroglobulinemia (WM), Marginal Zone Lymphoma (MZL), and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Matteo Scortichini<sup>1</sup>, Martina Paoletti<sup>1</sup>, Angela Ragonese<sup>1</sup>, Antonio Cuneo<sup>2</sup>, Marco Vignetti<sup>3</sup>, Pier Luigi Zinzani<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Economic Evaluation and Health Technology Assessment, Centre for Economic and International Studies, Faculty of Economics, University of Rome Tor Vergata, Rome - Italy

<sup>2</sup>Section of Hematology, Department of Medical Sciences, University of Ferrara, Ferrara - Italy

<sup>3</sup>Italian Group for Adult Hematologic Diseases (GIMEMA), Data Center and Health Outcomes Research Unit, Rome - Italy

<sup>4</sup>IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Istituto di Ematologia "Seràgnoli", Bologna - Italy

<sup>5</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** In Italy, Non-Hodgkin Lymphomas (NHL), including Waldenström's Macroglobulinemia (WM), Marginal Zone Lymphoma (MZL), and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), are among the most common hematologic cancers. These conditions mainly affect the elderly, who often have multiple comorbidities, complicating management and imposing significant burdens on patient quality of life and healthcare systems.

**Objective:** This study aimed to estimate the economic burden of selected B-cell lymphomas in Italy, providing insights for decision-makers to improve patient management and resource allocation.

**Method:** Data from the Italian Hospital Discharges Records (SDO) and the National Institute for Social Security were analyzed to estimate direct healthcare costs and social security costs from 2016 to 2019.

**Results:** A total of 93,712 hospital discharges were recorded, with MZL being the most common diagnosis, followed by CLL and WM. Most patients were male, and the 70–79 age group was most prevalent. MZL had the highest costs, followed by CLL and WM. Adverse events notably increased total expenditures, with variations across different pathologies. Direct healthcare costs totaled 533.6 million euros, while social security costs amounted to 240.9 million euros.

**Conclusion:** This study highlights the significant economic burden of selected B-cell lymphomas in Italy. Effective management strategies are crucial for reducing costs and optimizing resource allocation in the healthcare system.

**Keywords:** Direct costs, Economic Burden, Waldenström's Macroglobulinemia (WM), Marginal Zone Lymphoma (MZL), Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Indirect costs, Italy, Real-World Evidence.

## Introduction

B-cell malignancies are the most common types of blood cancer and encompass over 40 different diseases caused by the uncontrolled proliferation of B cells (1). They not only represent the most diagnosed hematologic cancers worldwide, with 544,000 cases of non-Hodgkin lymphoma in 2020, but also contribute significantly to morbidity, with 260,000 deaths reported globally in the same year (2). Among NHL, which in Italy represent the fifth most common cancer in men and the sixth in women (3), WM, MZL, and CLL represent frequently

occurring diseases which normally run an indolent clinical course and which witnessed important therapeutic advances.

Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a relatively rare type of NHL with an average age of 70 years at diagnosis (4). According to estimates in a European standard population, the annual incidence rates are 0.7 per 100,000 in males and 0.4 per 100,000 in females (5).

CLL accounts for approximately one-third of new leukemia cases worldwide and primarily affects individuals with an average age of 70 years. In Italy, the incidence is estimated at between 5.0 and 5.5 cases per 100,000 men and between 3.5 and 4.0 cases every 100,000 women (3).

MZL is a group of infrequent, slow-progressing B-cell NHL that arise in the marginal zones of the lymphatic tissue. It is diagnosed in older individuals, with an average age ranging from 60 to 70 years. In Europe, the incidence of MZL is estimated to be between 2–3 per 100,000 annually (6).

Together, these subtypes represent a considerable portion of all B-cell malignancies; they are commonly characterized

Received: October 30, 2024

Accepted: February 5, 2025

Published online: March 11, 2025

Corresponding author:

Matteo Scortichini

email: [matteo.scortichini@uniroma2.it](mailto:matteo.scortichini@uniroma2.it)



by prolonged survival, marked by repeated treatment cycles due to frequent relapses (6).

These conditions, with their chronic nature, predominantly affect the elderly population and frequently coincide with multiple comorbidities (7,8). This complexity leads to intricate management and significant implications for both patient quality of life and the national healthcare system (9). According to available studies, the economic burden of NHL is higher than that of other types of cancer; a significant portion of the costs is related to hospital inpatient services and office-based visits (10,11).

When patients are asymptomatic, clinicians may defer treatment until symptomatic manifestations of the disease emerge with its advancement (1,5,12). However, delaying treatment can result in heterogeneous clinical outcomes (12,13). This challenge can be mitigated by early detection and the implementation of effective disease management protocols (5,12). Therefore, it is crucial to collect population-level data on the disease and conduct economic evaluations to inform healthcare policies.

In this regard, this study aimed to estimate the economic burden of these conditions within the context of the Italian healthcare system, providing relevant information for decision-makers toward better patient management and appropriate resource allocation.

Materials and methods

Data sources

This study was conducted using two different data sources to estimate separately direct health care costs and social security costs.

Italian Hospital Discharges Records (SDO)

The analysis of direct health care costs was carried out using the Hospital Discharges Records (SDO) for Italy as a whole (60 million inhabitants); data were available from 2016 to 2019. The Italian SDO records all hospital discharges (HD), both ordinary and day-hospital (DH), from public and accredited hospitals. Each record contains, together with a patient-specific anonymous code, the patient’s demographic (age, sex, residence) and clinical information (primary and up to five secondary diagnoses and procedures, Diagnosis-Related Group – DRG) (14).

National Institute for Social Security

The database of the National Social Security System (INPS) collects all applications related to both welfare benefits for the whole population, and social security benefits for workers only (15). Regarding welfare benefits, all applications resulting in the recognition of the Attendance Allowance (AA) were considered. The AA is a financial benefit for individuals who are severely disabled or totally incapacitated, necessitating permanent assistance for walking or carrying out daily life activities. This benefit is irrespective of age and income status but requires a total disability (100%) to be recognized, leading to the need for constant care. Data were available for the period 2016–2019 and only for adult subjects. In the

context of social security benefits, the Social Security System (SSS) provides financial support to workers dealing with disabilities or chronic physical and/or mental impairments, with this support primarily funded by the workers’ own contributions. Specifically, individuals in any employment category registered with the INPS are eligible to apply for one of two available social security benefits in the event of an accident or illness: the Disability Benefit (DB), designated for those whose capacity to work is diminished to less than one-third (indicating a disability between 67% and 99%); and the Incapacity Pension (IP), awarded to individuals who are determined to be absolutely and permanently unable to perform any work activity, equating to a 100% disability rating.

Methods

Direct health care costs

Patients suffering from selected forms of B-cell lymphomas (CLL, MZL, and WM) were identified based on considering all the subjects aged 40 years or over, with at least one HD with a primary or secondary diagnosis, including one of the ICD9CM codes reported in Table 1.

TABLE 1 - List of ICD9CM codes to identify HD of interest

| Disease | ICD9CM code | Description                                                                       |
|---------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| CLL     | 204.1       | Chronic lymphoid leukemia                                                         |
|         | 202.80      | Other malignant lymphomas unspecified site                                        |
|         | 202.81      | Other malignant lymphomas involving lymph nodes of head face and neck             |
|         | 202.83      | Other malignant lymphomas involving intra-abdominal lymph nodes                   |
|         | 202.84      | Other malignant lymphomas involving lymph nodes of axilla and upper limb          |
|         | 202.85      | Other malignant lymphomas involving lymph nodes of inguinal region and lower limb |
|         | 202.86      | Other malignant lymphomas involving intrapelvic lymph nodes                       |
|         | 202.87      | Other malignant lymphomas involving spleen                                        |
| MZL     | 202.88      | Other malignant lymphomas involving lymph nodes of multiple sites                 |
|         | 273.3       | Macroglobulinemia                                                                 |

Descriptive analysis was conducted to report the distribution of patients by sex, age group (40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80+), and pathology. Then, using a cross-sectional approach, the expenditure incurred by the National Health Service (NHS) for hospitalizations was estimated. Costs were stratified by cause of admission, considering separately the admissions strictly related to the pathology (all admissions reporting a primary or secondary diagnosis among those listed in Table 1) and those related to adverse events. Hospitalizations for adverse events were identified through



the presence of pathology-specific DRG codes. These codes are listed in Table S1 (Supplementary material). If a hospitalization included both the diagnosis related to the pathology and a DRG for an adverse event, the cost was attributed to the adverse event.

Finally, a longitudinal analysis was conducted on patients discharged during the year 2016. For each of these patients, the first pathology-specific hospital admission was selected in chronological order (index event). From this date, a 3-year follow-up was initiated to estimate the expenditure associated with the pathology (including the one related to the index event). Admissions related to pathology and those for adverse events were selected according to the previously stated criteria. Patients exited the follow-up before the end of the 3-year observation period only in the case of in-hospital death. Only patients discharged alive after the index event were included in the analysis.

### Social security costs

The analysis of social security costs was restricted to patients with MZL and CLL (data on WM not available). In this case, the distribution of the number of subjects that were granted a social benefit during the 4-year period from 2016 to 2019 was also reported. The data were stratified by age group (same categories as above), sex, and pathology. Following a method described elsewhere (16), social security beneficiaries and related costs were estimated through a probabilistic model with a Monte Carlo simulation, as to obtain the number of prevalent cases from the incident ones. Costs were estimated by year of calendar and type of social security benefit (DB, IP, or AA).

## Results

### Direct health care costs

During the study period, 93,712 HD were observed; none of these reported two or more ICD9CM codes related to more than one studied pathology (Table 2). The highest frequency

was observed for MZL (55,826 HD), followed by CLL (35,023) and WM (2,863). Three out of five patients were men, with a constant gender ratio regardless of the pathology. The most represented age group was “70–79” (30.7%), followed by “80+” (24.1%) and “60–69” (23.9%), while the least numerous was “40–49” (6.7%). In this case, as well, the distribution is comparable between CLL and WM, while for MZL, a generally younger population was observed, with a lower number of admissions than average in the “80+” (16.2%) and “70–79” (28.3%) categories, in favor of the others.

Patients with a diagnosis of MZL in the study period were 31,546, followed by CLL (20,482) and WM (1,972, Table 3). Costs related to MZL were equal to over 340.6 million euros, while CLL and WM accounted for 177.7 and 15.2 million euros, respectively. The impact of adverse events on total expenditure was found to be highly heterogeneous across the pathologies, with values ranging from 21.6% for CLL to 60.2% for WM. A strong, negative trend in the number of both patients and HD was found across all pathologies, with the lowest reduction observed for CLL (–14.9% of patients, –16.2% of HD) and the highest in MZL (–23.6% patients, –23.3% HD).

On average, a patient with CLL incurred costs of €10,412 by the end of the 3-year follow-up (Fig. 1). Of these, €8,092 (77.8%) were related to the pathology, and €2,320 (22.2%) to adverse events. In the first month of follow-up, the expenditure had already exceeded €5,000, this mainly due to the index event, and then increased with a relatively steady path. Of the 7,184 patients admitted in 2016, only 6,743 contributed to the longitudinal analysis, highlighting an in-hospital mortality rate at the index admission of 6.1%, to which another 1,393 deaths were added during the follow-up.

Costs were slightly higher in patients with MZL, reaching €12,719 during the last month of follow-up (Fig. 2), with adverse events accounting for 27.1% of it. Expenditure rose rapidly during the first 12 months of follow-up, after which its growth rate slowed down in the subsequent two years. In-hospital mortality at index event was equal to 6.0%, with other 1,806 deaths observed along the follow-up.

**TABLE 2** - Distribution of HD by sex, age group and pathology

| Group            | Disease         |                 |                |                 |
|------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
|                  | CLL             | MZL             | WM             | Overall         |
| <b>Overall</b>   | 35,023 (100.0%) | 55,826 (100.0%) | 2,863 (100.0%) | 93,712 (100.0%) |
| <b>Sex</b>       |                 |                 |                |                 |
| Males            | 21,306 (60.8%)  | 32,027 (57.4%)  | 1,745 (61.0%)  | 55,078 (58.8%)  |
| Females          | 13,717 (39.2%)  | 23,799 (42.6%)  | 1,118 (39.0%)  | 38,634 (41.2%)  |
| <b>Age group</b> |                 |                 |                |                 |
| 40–49            | 1,032 (2.9%)    | 5,164 (9.3%)    | 63 (2.2%)      | 6,259 (6.7%)    |
| 50–59            | 3,010 (8.6%)    | 10,485 (18.8%)  | 254 (8.9%)     | 13,749 (14.7%)  |
| 60–69            | 6,562 (18.7%)   | 15,314 (27.4%)  | 516 (18.0%)    | 22,392 (23.9%)  |
| 70–79            | 11,911 (34.0%)  | 15,801 (28.3%)  | 1,031 (36.0%)  | 28,743 (30.7%)  |
| 80+              | 12,508 (35.7%)  | 9,062 (16.2%)   | 999 (34.9%)    | 22,569 (24.1%)  |

CLL: chronic lymphocytic leukemia; MZL: marginal zone lymphoma; WM: Waldenström's macroglobulinemia.

TABLE 3 - Distribution of the number of patients, disease-specific HD, and HD relative to adverse events by year and pathology

| Disease | Year  | Patients | HD               |               |                |              |        |               |
|---------|-------|----------|------------------|---------------|----------------|--------------|--------|---------------|
|         |       |          | Disease specific |               | Adverse events |              | Total  |               |
|         |       |          | N                | Cost          | N              | Cost         | N      | Cost          |
| CLL     | 2016  | 7,184    | 9,589            | 38,988,782 €  | 3,043          | 10,047,316 € | 12,632 | 49,036,098 €  |
|         | 2017  | 6,735    | 8,909            | 34,598,500 €  | 2,988          | 9,571,661 €  | 11,897 | 44,170,161 €  |
|         | 2018  | 6,447    | 8,421            | 33,585,519 €  | 2,992          | 9,539,732 €  | 11,413 | 43,125,251 €  |
|         | 2019  | 6,117    | 7,806            | 32,059,982 €  | 2,781          | 9,260,309 €  | 10,587 | 41,320,291 €  |
|         | Total | 20,482   | 34,725           | 139,232,783 € | 11,804         | 38,419,018 € | 46,529 | 177,651,801 € |
| MZL     | 2016  | 11,017   | 11,163           | 72,369,878 €  | 9,504          | 24,843,153 € | 20,667 | 97,213,031 €  |
|         | 2017  | 9,702    | 9,534            | 65,207,676 €  | 9,066          | 22,600,121 € | 18,600 | 87,807,797 €  |
|         | 2018  | 8,688    | 8,258            | 58,070,267 €  | 8,038          | 20,481,599 € | 16,296 | 78,551,866 €  |
|         | 2019  | 8,415    | 8,424            | 57,627,223 €  | 7,425          | 19,417,072 € | 15,849 | 77,044,295 €  |
|         | Total | 31,546   | 37,379           | 253,275,044 € | 34,033         | 87,341,945 € | 71,412 | 340,616,989 € |
| WM      | 2016  | 652      | 431              | 1,574,899 €   | 642            | 2,638,029 €  | 1,073  | 4,212,928 €   |
|         | 2017  | 618      | 456              | 1,753,828 €   | 546            | 2,368,272 €  | 1,002  | 4,122,100 €   |
|         | 2018  | 526      | 370              | 1,276,664 €   | 484            | 2,146,379 €  | 854    | 3,423,043 €   |
|         | 2019  | 519      | 380              | 1,478,727 €   | 478            | 2,056,732 €  | 858    | 3,535,459 €   |
|         | Total | 1,972    | 1,637            | 6,084,118 €   | 2,150          | 9,209,412 €  | 3,787  | 15,293,530 €  |

CLL: chronic lymphocytic leukemia; MZL: marginal zone lymphoma; WM: Waldenström’s macroglobulinemia.

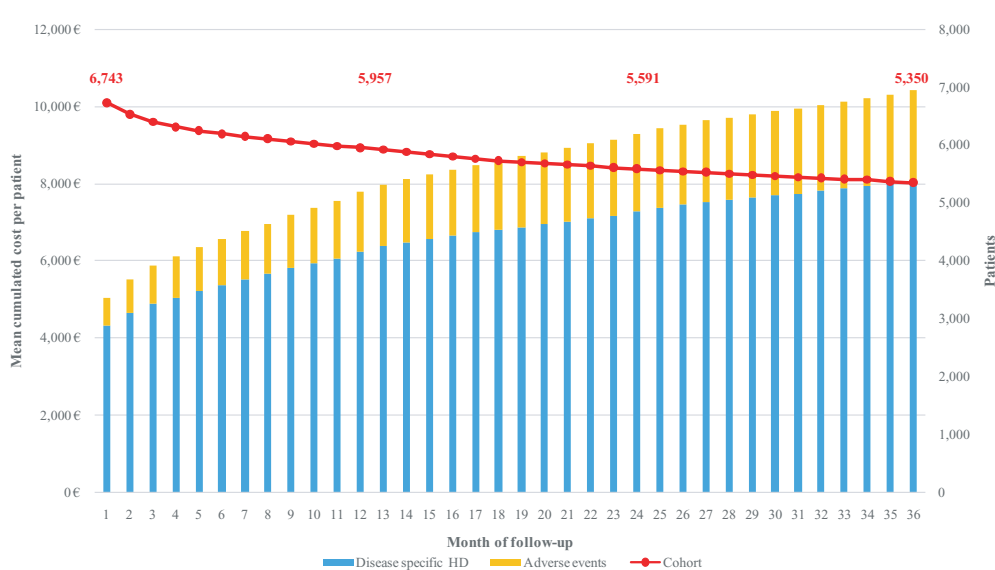


FIGURE 1 - Mean monthly cumulated cost per patient with CLL. CLL: chronic lymphocytic leukemia

The expenditure per patient with WM was significantly lower, reaching €8,928 at the end of the follow-up. As a result of the cross-sectional analysis, in this cohort, the burden of adverse events was higher than that of HD related to the pathology (64.0%). This was already observed in the first month of follow-up, with the expenditure for adverse events representing 52.2% of the total (Fig. 3). In-hospital mortality during the index event was equal to 6.9%, while deaths during the follow-up were 113.

Social security costs

Overall, 1,266 social security benefits related to CLL and 4,279 for MZL were observed during 2016–2019; for a total of 5,545 (Table 4). Males represented 55.1% of overall applicants, the most represented age group was “80+”, followed by “70–79” (23.2%) and “60–69” (22.7%), while only 9.1% of applicants belonged to the “40–49” group. Most of the applications were recognized as AA (75.5%), followed by DB



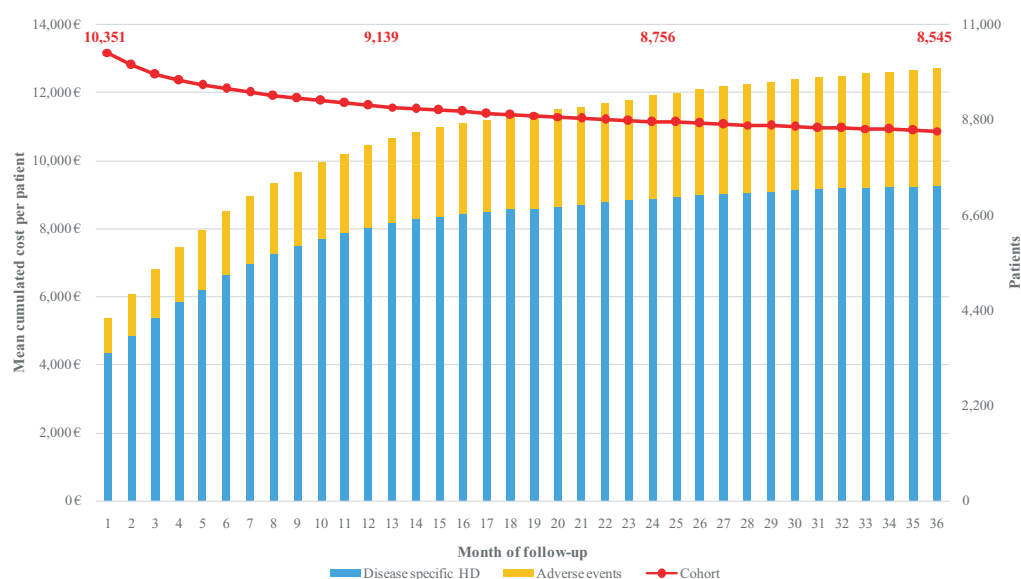


**FIGURE 2** - Mean monthly cumulated cost per patient with MZL. MZL: marginal zone lymphoma

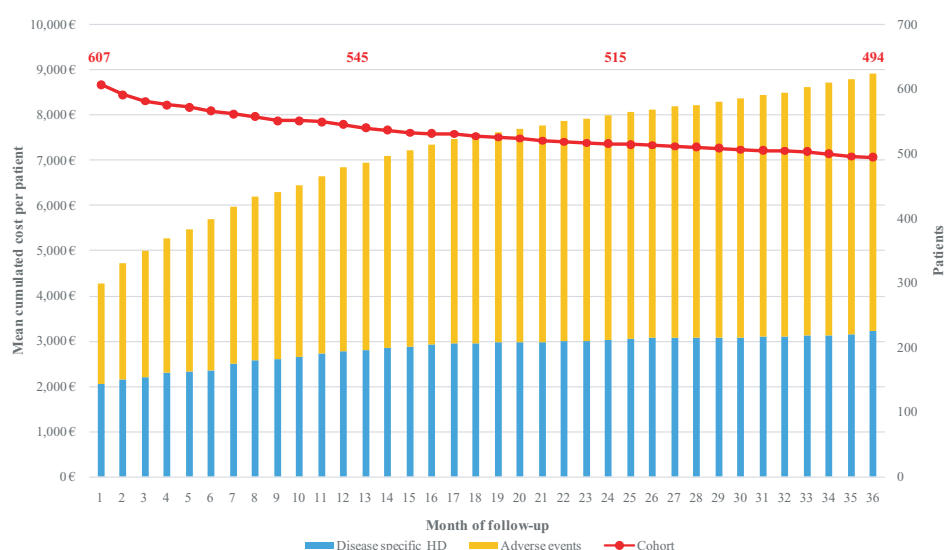


**FIGURE 3** - Mean monthly cumulated cost per patient with WM. WM: Waldenström's macroglobulinemia

(22.3%) and IP (2.3%). Distribution by sex and age was consistent across pathologies, while a difference was observed in the type of recognition, with a higher weight of DB (38.9%) and a lower weight of AA (58.4%) with respect to the average in the CLL population.

Estimated annual prevalent beneficiaries of social security benefits for CLL were 2,015; of these, 1,031 (51.2%) were acknowledged as DB, 110 (5.5%) as IP and 875 (43.4%) as AA. A slight increase in the number of DB and a modest reduction in AA was observed (Fig. 4). Beneficiaries with MZL were 5,898, with AA being the most frequent type of recognition (68.9%), followed by DB (26.4%) and IP (4.8%); no significant trends were observed.

On average, during the study period, an expenditure equal to over €240.9 million was estimated (€ 60.2 million each year, Table 5). Of these, €174.4 million were related to MZL and €66.5 million to CLL. Annual trends were equal to the ones described for the number of beneficiaries (each

recognition provides equal compensation for every beneficiary, regardless of income).

## Discussion

To our knowledge, no other studies have evaluated the economic impact of NHL in Italy. Such evaluation assumes particular significance considering the peculiarities of this cancer type, which, despite affording patients a good survival rate, requires frequent monitoring and may be characterized by recurrent relapses. Thus, it is essential to evaluate not only direct healthcare expenditures but also indirect costs to comprehensively understand the economic implications of these pathologies.

In our study, the characteristics related to age and gender of the patients, with a predominance of males (2/3 of hospitalizations) in the age group of 70–79 (except for patients with MZL, who are on average younger), reflect

**TABLE 4 -** Distribution of new recognitions of social security benefits by sex, age group, type of recognition and pathology

| Group                      | Disease        |                |                |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                            | CLL            | MZL            | Overall        |
| Overall                    | 1,266 (100.0%) | 4,279 (100.0%) | 5,545 (100.0%) |
| <b>Sex</b>                 |                |                |                |
| Males                      | 744 (58.8%)    | 2,314 (54.1%)  | 3,058 (55.1%)  |
| Females                    | 522 (41.2%)    | 1,965 (45.9%)  | 2,487 (44.9%)  |
| <b>Age group</b>           |                |                |                |
| 40–49                      | 97 (7.7%)      | 408 (9.5%)     | 505 (9.1%)     |
| 50–59                      | 304 (24.0%)    | 884 (20.7%)    | 1,188 (21.4%)  |
| 60–69                      | 279 (22.0%)    | 978 (22.9%)    | 1,257 (22.7%)  |
| 70–79                      | 208 (16.4%)    | 1,080 (25.2%)  | 1,288 (23.2%)  |
| 80+                        | 378 (29.9%)    | 929 (21.7%)    | 1,307 (23.6%)  |
| <b>Type of recognition</b> |                |                |                |
| DB                         | 492 (38.9%)    | 743 (17.4%)    | 1,235 (22.3%)  |
| IP                         | 35 (2.8%)      | 90 (2.1%)      | 125 (2.3%)     |
| AA                         | 739 (58.4%)    | 3,446 (80.5%)  | 4,185 (75.5%)  |

CLL: chronic lymphocytic leukemia; MZL: marginal zone lymphoma; DB: Disability benefit; IP: Incapacity pension; AA: Attendance allowance.

findings consistent with those of other national and international studies (1–4).

The number of patients affected by MZL was found to be higher than expected and reported in the literature. (3,12,17) For example, the annual incidence of MZL in Italy has been estimated at 2.7 per 100,000 individuals according to the Italian Association of Medical Oncology (3), which aligns with general European data (2–3 per 100,000) reported in ESMO guidelines (12). However, other studies, such as those included in the EUROCARE-5 database (18), report slightly lower incidences for comparable European countries, such as France and Spain, where the incidence is closer to 2 per 100,000. These variations may reflect differences in diagnostic criteria, healthcare access, and registry reporting practices.

Our findings, which show a higher-than-expected number of patients, could be influenced by factors such as improved diagnostic sensitivity, broader access to healthcare services, or demographic differences specific to the Italian population.

For all three pathologies under consideration, there was a decrease observed in both hospitalizations and the number of patients, consistent with findings reported in other national and international studies (3,19). This downward trend appears to be linked to a higher frequency of early diagnoses, the availability of effective treatments (20,21).

From our study, it emerged that patients with a higher number of hospitalizations were those affected by MZL, followed by patients diagnosed with CLL and WM. For all three conditions, and particularly for WM, a significant percentage of hospitalizations due to adverse events and acute situations has been noted. Other studies have previously reported a significant number of acute hospitalizations for these patients, particularly in the year following diagnosis (22,23). The authors of these studies have suggested that this could be due to the nature of the diseases, which pose an increased risk of infections both from the diseases themselves and from anti-cancer treatments (24–26). Additionally, they propose that improving a multidisciplinary approach may help better address the additional health issues these patients may face.

The direct cost associated with the three pathologies amounted to 533.6 million euros over the study period. Patients with MZL exhibited the highest associated costs, amounting to €340,616,989, followed by CLL patients (177.7 million euros) and WM patients (15.3 million euros). Adverse event management accounted for approximately a quarter of the total cost for MZL and CLL (22.1% for MZL and 27.1% for CLL), whereas adverse events had a significant impact, representing 64% of the overall cost for WM patients (€9,209,412).

The significant percentage of adverse events is consistent with findings reported in previous literature (27–29). Notably, in the case of WM disease, the study from Sarosiek underscores the importance of customizing treatment based on individual patient characteristics to reduce the increased risk of adverse events associated with both the pathology and pharmacological interventions (29).

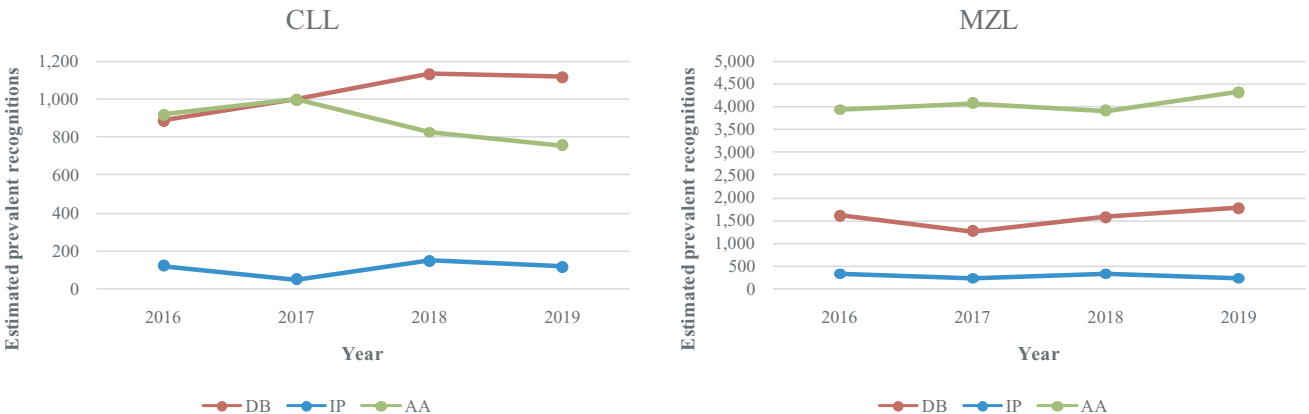


**FIGURE 4 -** Annual trend of estimated prevalent beneficiaries of social security benefits, by type of recognition and pathology  
CLL: chronic lymphocytic leukemia; MZL: marginal zone lymphoma



**TABLE 5** - Annual trend of estimated costs related to social security benefits, by type of recognition and pathology

| Disease | Type of cost              | Year         |              |              |              | Total         |
|---------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|         |                           | 2016         | 2017         | 2018         | 2019         |               |
| CLL     | DB                        | 8,240,354 €  | 9,298,049 €  | 10,662,539 € | 10,700,335 € | 38,901,276 €  |
|         | IP                        | 1,647,112 €  | 673,811 €    | 2,030,948 €  | 1,582,294 €  | 5,934,165 €   |
|         | AA                        | 5,639,726 €  | 6,174,023 €  | 5,124,085 €  | 4,701,243 €  | 21,639,076 €  |
|         | <b>Total social costs</b> | 15,527,191 € | 16,145,883 € | 17,817,571 € | 16,983,872 € | 66,474,517 €  |
| MZL     | DB                        | 14,995,959 € | 11,876,500 € | 14,800,240 € | 16,970,062 € | 58,642,761 €  |
|         | IP                        | 4,447,202 €  | 3,200,603 €  | 4,400,386 €  | 3,164,588 €  | 15,212,780 €  |
|         | AA                        | 24,182,908 € | 25,215,687 € | 24,246,366 € | 26,884,353 € | 100,529,315 € |
|         | <b>Total social costs</b> | 43,626,069 € | 40,292,790 € | 43,446,993 € | 47,019,004 € | 174,384,856 € |
| Total   | DB                        | 23,236,313 € | 21,174,549 € | 25,462,779 € | 27,670,397 € | 97,544,038 €  |
|         | IP                        | 6,094,314 €  | 3,874,415 €  | 6,431,334 €  | 4,746,882 €  | 21,146,945 €  |
|         | AA                        | 29,822,634 € | 31,389,710 € | 29,370,451 € | 31,585,596 € | 122,168,391 € |
|         | <b>Total social costs</b> | 59,153,261 € | 56,438,674 € | 61,264,564 € | 64,002,875 € | 240,859,374 € |

CLL: chronic lymphocytic leukemia; MZL: marginal zone lymphoma; DB: Disability benefit; IP: Incapacity pension; AA: Attendance allowance.

Our study is the first to investigate the overall social costs induced by CLL, MZL and WM in Italy. While this represents a novel contribution in the Italian context, other studies have explored the economic burden of these diseases in different countries. For example, Pfeil et al. analyzed the economic impact of CLL in the UK, estimating an annual per-patient cost of £18,000, primarily driven by treatment expenses and hospitalizations, and underscored significant productivity losses due to disability and absenteeism (23). Similarly, Chanan-Khan et al. examined the real-world economic burden and healthcare disparities for CLL, MZL, and WM in the United States, reporting average annual healthcare costs of \$69,000 for CLL patients and \$85,000 for WM patients, including substantial expenditures on managing adverse events and prolonged hospital stays (26). Furthermore, Lutz et al. investigated the economic implications of adverse events in patients with indolent lymphomas, including MZL and CLL, in Germany. Their study highlighted that infections and hospitalizations contributed to a significant portion of the costs, with per-patient annual expenditures estimated at €30,000–€40,000, emphasizing the impact of disease-related complications on the healthcare system (24). These international studies provide valuable insights into the global economic burden of these diseases, illustrating common challenges such as frequent relapses, adverse events, and prolonged care requirements. However, their scope often focuses primarily on direct healthcare costs. In contrast, our study advances this field by integrating both direct healthcare costs (€533.6 million over four years) and comprehensive social costs (€240.9 million), including disability benefits and attendance allowances. This broader perspective on the economic impact of CLL, MZL, and WM offers a more holistic understanding of the financial challenges posed by these malignancies and underscores the necessity of comprehensive healthcare and social support strategies.

The care and assistance of cancer patients do not end with therapeutic treatments. The condition of fragility resulting from the disease entails specific social and economic requirements, which is why legal protections and economic benefits are provided for under the law.

The cost of these interventions contributes significantly to the economic impact of the pathology. Therefore, we believe that an added value of our work has been to include in the analysis the assessment of the cost to the SSS of the considered pathologies, despite being able to obtain data for only two out of the three forms of NHL.

Our study represents the first investigation into the collective social costs incurred by CLL, MZL, and WM in Italy. It underscores that the care and support for cancer patients extend beyond therapeutic interventions. The inherent fragility resulting from the disease necessitates specific social and economic provisions, as enshrined in legal protections and economic benefits.

The cost of these interventions significantly contributes to the overall economic impact of the pathology. Therefore, we posit that a key contribution of our work lies in assessing the SSS's financial burden associated with these pathologies, even though data could only be obtained for two out of the three forms of NHL.

On average, the study period witnessed an expenditure related to social security benefits exceeding €240.9 million. Most applications were granted an AA (75.5%). This data underscores and corroborates the substantial impact these pathologies exert on patients, particularly evident in cases of MZL, where the recognition of an AA stood at 68.9%, signifying a considerable reliance on support from the SSS.

Thus, through our analysis of hospitalization and social security costs, this study provides valuable insights into the burden imposed by CLL, MZL, and WM in Italy, shedding light on crucial aspects of these diseases from two significant

perspectives. Additionally, our findings underscore the considerable economic implications of social security costs, often overlooked in similar analyses.

It is important to acknowledge certain limitations of this study. The study relied on administrative healthcare databases, which may have limitations in terms of data accuracy and completeness. Administrative data sources are designed for accounting and billing purposes. Therefore, both datasets only include data considered relevant for accounting purposes, while information relevant to our scope could be missing. However, to date there are no specific epidemiological registries for measuring clinical outcomes and costs of patients with NHL; thus, administrative sources remain the best possible alternative for estimating costs related to hospital admissions and social security benefits within the Italian setting. Secondly, due to the lack of a specific ICD-9-CM code for MZL, the number of hospitalizations and the prevalence of beneficiaries of social security benefits could be overestimated. Unfortunately, no algorithm was found in the literature to identify MZL within the ICD9CM setting; to try to mitigate the bias, the analysis protocol and the selection criteria were revised and approved by a team of expert clinicians.

## Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

**Financial support:** This study was funded by Beigene. The funder had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

**Author contributions:** All authors contributed to the study conception and developed the study design. MS and MP conducted the statistical analysis and derived the analytical results. The first draft of the manuscript was written by MS and AR. All authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Data availability statement:** The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Vol. 9, Medical sciences (Basel, Switzerland). 2021. [CrossRef](#)
2. Mafra A, Laversanne M, Gospodarowicz M, et al. Global patterns of non-Hodgkin lymphoma in 2020. *Int J Cancer*. 2022;151(9):1474–1481. [CrossRef PubMed](#)
3. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2023. [Online](#) (Accessed October 2024)
4. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood*. 2014;123(25):3999–4000. [CrossRef PubMed](#)
5. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(SUPPL.6). [CrossRef](#)
6. 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](#)
7. Li S, Liu J, Bowers C, et al. Febrile neutropenia-related care and associated costs in elderly patients with breast cancer, lung cancer, or non-Hodgkin lymphoma. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):113–122. [CrossRef PubMed](#)
8. Kenzik KM, Mehta A, Richman JS, et al. Congestive heart failure in older adults diagnosed with follicular lymphoma: A population-based study. *Cancer*. 2018;124(21):4221–4230. [CrossRef PubMed](#)
9. Kenzik KM, Williams GR, Bhakta N, et al. Healthcare utilization and spending among older patients diagnosed with Non-Hodgkin lymphoma. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(8):1225–1232. [CrossRef PubMed](#)
10. Zakeri M, Li J, Sansgiry SS, et al. Incremental health care expenditures for non-Hodgkin lymphoma in comparison with other cancers: analysis of national survey data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(5):480–489. [CrossRef PubMed](#)
11. Mounie M, Costa N, Conte C, et al. Costs of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma in France: Results on the Basis of the French National Health Insurance Database. *Value Health*. 2018;21:S25. [CrossRef](#)
12. Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(1):17-29. [CrossRef PubMed](#)
13. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al; British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516–522. [CrossRef PubMed](#)
14. Ministero della Salute. Il flusso informativo SDO. [Online](#) (Accessed October 2024)
15. INPS. Osservatorio sulle pensioni erogate dall'INPS. [Online](#) (Accessed October 2024)
16. Russo S, Mariani TT, Migliorini R, et al. The economic burden of musculoskeletal disorders on the Italian social security pension system estimated by a Monte Carlo simulation. *Reumatismo*. 2015;67(2):45–56. [CrossRef PubMed](#)
17. Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma*. 2021;5:5. [CrossRef PubMed](#)
18. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, et al; EURO CARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931–942. [CrossRef PubMed](#)
19. Darbà J, Marsà A. Burden of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma in Spain over a 10-year period: productivity losses due to premature mortality. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):87–92. [CrossRef PubMed](#)
20. Cai W, Zeng Q, Zhang X, et al. Trends Analysis of Non-Hodgkin Lymphoma at the National, Regional, and Global Level, 1990–2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:738693. [CrossRef PubMed](#)
21. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019;30(5):489–499. [CrossRef PubMed](#)
22. Rotbain EC, Rostgaard K, Andersen MA, et al. Healthcare Utilization and Comorbidity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Epidemiol*. 2021;13:1155–1165. [CrossRef PubMed](#)

23. Pfeil AM, Imfeld P, Pettengell R, et al. Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Ann Hematol.* 2015;94(3):421–429. [CrossRef](#) [PubMed](#)
24. Lutz C, Feiten S, Chakupurakal G, et al. Patients with indolent lymphomas are at high risk of infections: experience from a German outpatient clinic. *BMC Immunol.* 2023;24(1):2. [CrossRef](#) [PubMed](#)
25. Johnson PC, Yi A, Horick N, et al. Clinical Outcomes, Treatment Toxicity, and Health Care Utilization in Older Adults with Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. *Oncologist.* 2021;26(11):965–973. [CrossRef](#) [PubMed](#)
26. Chanan-Khan A, Yang K, Liu S, et al. Real-World Disease Burden, Costs and Resource Utilization of Hospital-Based Care Among Mantle Cell Lymphoma, Waldenström Macroglobulinemia, Marginal Zone Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: Disparities and Risk Factors. *Blood.* 2021;138(Supplement 1). [CrossRef](#)
27. Kabadi SM, Goyal RK, Nagar SP, et al. Treatment patterns, adverse events, and economic burden in a privately insured population of patients with chronic lymphocytic leukemia in the United States. *Cancer Med.* 2019;8(8):3803–3810. [CrossRef](#) [PubMed](#)
28. Rosand CB, Valla K, Flowers CR, et al. Effective management strategies for patients with marginal zone lymphoma. *Future Oncol.* 2018;14(12):1213–1222. [CrossRef](#) [PubMed](#)
29. Sarosiek S, Treon SP, Castillo JJ. Reducing treatment toxicity in Waldenström macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(6):669–676. [CrossRef](#) [PubMed](#)

# Gestione e utilizzo del Fondo Farmaci Innovativi: un'indagine qualitativa *multistakeholder* sulle pratiche regionali e locali

Andrea Vitagliano<sup>1</sup>, Marzia Bonfanti<sup>1</sup>, Chiara Lucchetti<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PharmaLex Italy S.p.A., Milano - Italy

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Università degli Studi di Milano, Milano - Italy

## Management and utilization of the Fund for Innovative Medicines: a multistakeholder qualitative survey on regional and local practices

**Introduction:** The Fund for Innovative Medicines, Fondo Farmaci Innovativi (FFI), enables financing, non-competition, and fast access to innovative medicines. However, limited evidence exists regarding its management processes and the stakeholders involved. In order to identify characteristics, critical issues, and improvement opportunities, this analysis investigates the FFI management processes through the perspective of the Key Opinion Leaders (KOLs) involved.

**Methods:** The research employs a qualitative research methodology. A survey administered through interviews to 18 KOLs (clinicians, hospital pharmacists, top hospital managers, and regional pharmaceutical service directors) from 9 Italian regions provided evidence of FFI utilization patterns. The *content analysis* identified FFI management features, challenges, and best practices. The *expert meeting* discussion validated the findings and developed consensus priority recommendations.

**Results:** The FFI regulation promotes the convergence between regional and local authorities; however, different regional governance models may determine varying levels of organizational efficiency. Critical interventions were proposed: overall, enhanced AIFA data feedback is supported by 85% of the sample; regionally, strengthened communication with local institutions and centralized planning are recommended (mean score 3.2/4); locally, enhanced digitalization of reporting systems may address operational inefficiencies for clinicians and hospital pharmacists (mean score 3.4/4).

**Conclusion:** This analysis contributed to a better awareness of the current FFI management process through a multi-level and multi-professional methodology. Partial return of data, potential distortions of a fund's allocation based on usage, multiplication of accounting processes, and regional variability in healthcare governance provide a foundation for targeted improvement interventions and to direct future research.

**Keywords:** Financial management, Funds, Innovative medicines, Italy, Organizational models, Pharmaceutical policy

## Introduzione

Il Fondo Farmaci Innovativi (FFI) riveste un ruolo cruciale per finanziare e garantire un accesso rapido alle terapie innovative sulla base dei criteri definiti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dalla Commissione Scientifica

ed Economica (CSE) (1). Il FFI rappresenta uno strumento finanziario che evidenzia l'attenzione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) verso medicinali considerati prioritari sia per l'elevato valore terapeutico aggiunto sia per lo specifico *target* di pazienti (2). Questo fondo, pur attingendo alle risorse del Fondo Sanitario Nazionale (FSN), si costituisce come entità separata per evitare la competizione economica con i farmaci a indicazione non innovativa. Tale fondo, infatti, è stato costituito per rispondere non solo alla necessità di destinare risorse specifiche e vincolate al finanziamento dei farmaci innovativi, ma anche alla difficoltà di coprire tali spese con il tetto previsto per i farmaci acquistati dalle aziende sanitarie pubbliche, che risulterebbe insufficiente in assenza di un fondo dedicato.

**Received:** November 12, 2024

**Accepted:** March 5, 2025

**Published online:** March 27, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Andrea Vitagliano

email: [andrea.vitagliano@pharmalex.com](mailto:andrea.vitagliano@pharmalex.com)



In uno scenario caratterizzato da limitatezza delle risorse e crescente incapienza del fondo per gli acquisti diretti, risulta cruciale valutare le attuali strategie di gestione e di utilizzo delle risorse da parte di regioni e strutture sanitarie locali. Tale valutazione può guidare, infatti, interventi mirati a ottimizzare i processi di gestione del FFI, consentendone un utilizzo più razionale ed efficiente.

La stessa Legge n. 232 dell'11 dicembre 2016, con la quale venivano istituiti due fondi, innovativi oncologici e non oncologici, ciascuno con una dotazione annua di 500 milioni di euro, prevedeva che il Ministero della Salute e il Ministero dell'Economia e delle Finanze implementassero un monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi oncologici e non oncologici rispetto al costo del percorso terapeutico-assistenziale dei pazienti (3). Tale attività si poneva esattamente in una prospettiva di analisi e ottimizzazione dell'allocatione delle risorse programmate per il SSN, sulla base dei dati di *real world* e delle informazioni ricavate dai Registri Farmaci (2). Tuttavia, per quanto noto agli Autori, le evidenze di questa attività non sono state sistematicamente condotte o rese pubbliche. A seguito della Legge n. 232/2016, le determine AIFA 519/2017 e 1535/2017 hanno definito i criteri per la valutazione e la concessione dell'innovatività (1). Inoltre, con il DL 73/2021, è stato abrogato il comma 400 e modificato il comma 401 per istituire un fondo presso il Ministero dell'Economia e delle Finanze con un *budget* annuale di 1.000 milioni di euro per il rimborso alle regioni delle spese per l'acquisto di farmaci innovativi. In base ai criteri stabiliti dal comma 405 dello stesso Decreto-Legge, il Ministero della Salute rimane competente per regolare le modalità operative di erogazione delle risorse (4). Successivamente, sono state incrementate le risorse del FFI, con 100 milioni di euro in più per il 2022, 200 milioni di euro per il 2023 e 300 milioni di euro a partire dal 2024 (5).

Secondo il Decreto Ministeriale del 16 febbraio 2018, le modalità operative per l'allocatione delle risorse del FFI prevedono un sistema di acconto e conguaglio che rimborsa integralmente le spese sostenute per i residenti delle regioni a statuto ordinario e al 50% per i residenti della regione a statuto speciale Sicilia, fino al raggiungimento del limite complessivo del fondo stesso (6). Qualora si verificassero scostamenti tra le regioni che partecipano al FFI, questi vengono affrontati tramite un sistema di redistribuzione delle risorse, trasferendo le eccedenze dalle regioni in credito alle regioni in debito. Qualora invece la spesa totale sia maggiore della capienza del fondo, il margine in eccesso viene ripartito proporzionalmente alla spesa sostenuta, entrando nel canale di spesa farmaceutica per acquisti diretti (2).

L'analisi dei dati più recenti, relativi all'anno 2023, conferma un *trend* di sottoutilizzo delle risorse del FFI disponibili: complessivamente solo il 64% del fondo è effettivamente impiegato, con una discreta variabilità ravvisabile tra regione e regione (range: 56%-75%; più basso in Abruzzo, più alto in Liguria) (7) (Materiale Supplementare 1). A fronte di eterogeneità e sottoutilizzo di risorse tra regioni, non ci sono a oggi evidenze chiare che permettano di identificare eventuali inefficienze nei processi di gestione delle risorse per farmaci con *status* di innovatività. A conoscenza degli Autori, gli unici studi che hanno esaminato i modelli

regionali e locali di gestione e implementazione del fondo sono stati condotti da *Cittadinanza Attiva* nel 2019 (8) e da *Jommi et al.* nel 2021 (2). L'indagine svolta da *Cittadinanza Attiva* si è proposta di indagare i principali ostacoli che i cittadini incontrano nell'accesso ai farmaci innovativi. La ricerca, finalizzata inoltre a valutare e a proporre azioni per ridurre le disuguaglianze nell'accesso a queste terapie, si è basata sull'esperienza diretta dei professionisti sanitari operanti nei centri di riferimento del SSN, in particolare clinici prescrittori e farmacisti (8). Nel *paper* di *Jommi et al.*, gli Autori hanno condotto un'indagine mediante metodo Delphi con un *panel* di esperti su tre aspetti dei FFI: il loro impatto sull'accesso ai farmaci innovativi, i vantaggi e le criticità della loro gestione e le possibili azioni per ottimizzarne il funzionamento. Tra le raccomandazioni prioritarie dell'analisi sono emerse la necessità di garantire la tempestività dei flussi informativi alle regioni sulla spesa per i farmaci innovativi, l'opportunità di valutare l'estensione del criterio di innovatività nei casi in cui manchino alternative terapeutiche e l'importanza di assicurare sia il monitoraggio dei tempi di accesso ai farmaci innovativi sia la loro omogeneità sul territorio nazionale (2).

Sebbene tali studi forniscano un'analisi approfondita della gestione del FFI dal punto di vista degli *stakeholder* coinvolti, mancano a oggi evidenze sui processi operativi implementati nei diversi contesti sanitari. Questa ricerca si propone di esaminare i processi regionali e locali che governano la gestione del FFI, con l'obiettivo di identificare eventuali disparità tra i diversi livelli del sistema sanitario, di individuare le principali criticità operative e di proporre raccomandazioni prioritarie per ottimizzare il funzionamento e la *governance* di tali processi. La ricerca è condotta con il contributo di un *panel* multidisciplinare di esperti provenienti da diverse regioni italiane, garantendo una rappresentatività a livello nazionale.

## Materiali e metodi

L'indagine ha previsto l'impiego di strumenti di ricerca quali-quantitativi relativamente a due attività principali: raccolta delle opinioni degli esperti tramite *survey* e consolidamento delle evidenze con formulazione di raccomandazioni tramite *Expert Meeting*.

### Survey

La metodologia legata all'implementazione della *survey* si compone delle attività sequenziali di *stakeholder mapping* (9), strutturazione e somministrazione della *survey* (10) ed elaborazione dei risultati mediante *content analysis* (11). Una fase preliminare di *stakeholder mapping*, condotta tramite *desk research*, ha identificato e profilato gli esperti del *panel* a cui sottoporre la *survey*. Questi esperti rappresentano figure strategiche nei processi clinici, organizzativi, gestionali ed economico-finanziari del FFI. Sono stati inclusi nello studio quattro profili di *Key Opinion Leaders* (KOLs), che operano su due livelli distinti. A livello delle Agenzie Regionali della Sanità, sono stati considerati i referenti del Servizio Farmaceutico e della Programmazione Finanziaria. A livello locale, nelle Aziende Ospedaliere, sono stati considerati dirigenti della direzione strategica, clinici e farmacisti

ospedalieri. La selezione dei KOLs è stata condotta al fine di assicurare una rappresentanza nazionale coerente con gli obiettivi della ricerca.

Successivamente, la fase di strutturazione della *survey* ha previsto la raccolta di dati e informazioni utilizzando una combinazione di domande aperte e chiuse, integrando i vantaggi degli strumenti quali-quantitativi. Il contenuto della *survey* (Materiale Supplementare 2) è stato definito sulla base dei *gap* di conoscenza individuati, con l’obiettivo di analizzare le modalità di gestione e utilizzo del FFI nei diversi livelli di processo. La *survey* è stata strutturata con un totale di 26 domande, suddivise nelle 6 sezioni tematiche di seguito indicate (Tab. 1). Il contenuto del questionario è stato validato tramite un’intervista pilota (novembre 2023).

Le *survey* sono state somministrate durante interviste semi-strutturate virtuali guidate *one on one*, della durata di 60 minuti, nel periodo dicembre 2023-giugno 2024, per un totale di 18 interviste. L’intervista semi-strutturata ha permesso di selezionare e adattare le domande in funzione del ruolo professionale dell’intervistato. L’elaborazione dei risultati delle *survey* ha previsto, sulla base di una consolidata letteratura scientifica di riferimento, l’adozione di due metodologie sequenziali con elevata capacità di sintesi: una mappatura di processo e un’analisi quali-quantitativa del percepito mediante *content analysis*. La mappatura di processo ha delineato le fasi chiave della gestione del FFI con le relative attività. Nella sezione A sono state poi identificate le diverse figure professionali

TABELLA 1 - Dettaglio macroarea, microarea e area indagata nella *survey*

| Macroarea                                                                                                                    | Microarea                                                                               | Area indagata                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. Processi di gestione e responsabili di processo del FFI                                                                   | Processi di gestione e responsabili dei processi                                        | Definizione dei processi di gestione e responsabili di tali processi                                                                                                                      |
| B. Comprensione dei criteri di allocazione del FFI                                                                           | Conoscenza dei criteri di allocazione                                                   | Conoscenza dei criteri che regolano l’allocazione del fondo da livello nazionale a regionale e da regionale a locale                                                                      |
|                                                                                                                              | Conoscenza della percentuale di utilizzo                                                | Conoscenza periodica della percentuale di utilizzo del FFI da parte delle regioni sul totale del FFI e da parte degli enti locali sull’entità del fondo da ripartire alla singola regione |
|                                                                                                                              | Adeguatezza della quota                                                                 | Valutazione dell’adeguatezza della quota rispetto ai volumi previsti dall’ente regionale o locale                                                                                         |
| C. Modalità di impiego, di gestione e di monitoraggio delle risorse allocate                                                 | Criteri per scelta dei centri prescrittori                                              | Definizione dei criteri di scelta utilizzati per selezione dei centri prescrittori                                                                                                        |
|                                                                                                                              | Criteri per ripartizione del fondo                                                      | Definizione dei criteri di ripartizione del FFI agli enti locali                                                                                                                          |
|                                                                                                                              | Strumenti di monitoraggio                                                               | Segnalazione di tutti gli strumenti utilizzati per il monitoraggio clinico e di consumo delle risorse del FFI                                                                             |
|                                                                                                                              | Misurazione dell’impatto dell’allocazione intraregionale del FFI                        | Misurazione dell’impatto clinico dei farmaci che accedono al FFI rispetto alle risorse economiche destinate dal FFI                                                                       |
|                                                                                                                              | Ritorno di dati                                                                         | Percezione del ritorno di dati clinici e di consumo                                                                                                                                       |
| D. Comprensione dei tempi di accesso e durata di permanenza nel FFI                                                          | Aspetti normativi da migliorare                                                         | Aspetti burocratici da migliorare per ottimizzare l’intero processo                                                                                                                       |
|                                                                                                                              | Maggiore accessibilità grazie al FFI                                                    | Percezione di maggiore accessibilità ai farmaci innovativi da parte dei pazienti in termini temporali                                                                                     |
|                                                                                                                              | Adeguatezza della durata di permanenza nel fondo di 36 mesi                             | Valutazione adeguatezza di 36 mesi di durata dell’innovatività piena                                                                                                                      |
| E. Valutazione cambiamenti in seguito a unione Fondo Farmaci Innovativi oncologici e Fondo Farmaci Innovativi non oncologici | Conseguenze unione dei Fondi Farmaci Innovativi oncologici e non oncologici             | Valutazione conseguenze dell’unione del Fondo Farmaci Innovativi oncologici e del Fondo Farmaci Innovativi non oncologici                                                                 |
| F. Necessità di interventi di ottimizzazione del processo di gestione del FFI                                                | Numero e tipologia di interventi ritenuti necessari per ottimizzare la gestione del FFI | Definizione azioni di ottimizzazione del processo di gestione del FFI rispetto alle criticità e alle priorità individuate                                                                 |



responsabili di tali processi, mediante domanda chiusa a selezione multipla. Sono state riportate le figure responsabili dei processi per cui è stata registrata una maggiore concordanza tra i partecipanti. Per ogni profilo, il livello di concordanza è stato calcolato come rapporto percentuale tra il numero di volte in cui quel profilo è stato indicato come responsabile e il numero totale di risposte, considerando significativi i casi in cui tale rapporto ha raggiunto o superato il 60%. L'analisi qualitativa ha previsto il ricorso a statistiche descrittive, riportando valori medi e tabelle di frequenza sui quesiti che hanno previsto *ranking* o valutazioni su scala *Likert*.

### Expert Meeting

Al fine di sintetizzare e validare all'interno dell'*Expert Meeting* le evidenze emerse dalla *survey*, l'analisi ha adottato la metodologia dei punteggi, appartenente alla famiglia dei metodi multicriterio e multi-obiettivo (12,13). La valutazione a punteggio è stata condotta attraverso una revisione delle informazioni qualitative utilizzate nelle 5 sezioni della *survey* (B-F) in funzione di scale/valori numerici (Materiale Supplementare 3). Secondo una pesatura che ha tenuto conto della distribuzione in quartili, si è pervenuti all'attribuzione di uno *score* finale compreso tra 1–3, che esprime una traduzione numerica di sintesi della valutazione condotta. Questa analisi ha permesso la creazione di una mappa di posizionamento o “bersaglio” che restituisce graficamente una sintesi delle aree di criticità su tre livelli (area non critica, area a criticità intermedia e area critica). Tale bersaglio ha rappresentato un *input* fondamentale per l'*Expert Meeting* che ha visto la presenza di esperti con differente ruolo professionale e

diversa provenienza regionale. La discussione, guidata da un moderatore, è stata finalizzata a validare le evidenze tramite *consensus* e a definire delle raccomandazioni prioritarie circa gli interventi di miglioramento del processo di gestione e utilizzo del FFI, a livello di sistema sia nazionale che regionale/locale.

## Risultati

### Survey

Nella fase preliminare di mappatura degli *stakeholder* sono stati identificati gli attori più rilevanti coinvolti nell'utilizzo, nella gestione e nel monitoraggio delle risorse del FFI. A livello macro, il Ministero della Salute svolge un ruolo di supervisione e regolazione nell'allocazione delle risorse, definendo congiuntamente ad AIFA le modalità operative per la loro distribuzione. Queste entità sono state, tuttavia, escluse dalla presente indagine, data la differente prospettiva di ricerca.

Il *panel* finale di esperti coinvolti nella fase di somministrazione della *survey* si compone di 18 KOLs, con significativa prevalenza di farmacisti ospedalieri (7 esperti), seguiti da clinici (5 esperti), referenti regionali (5 esperti) e un rappresentante della direzione strategica (1 esperto) (Materiale Supplementare 4). I KOLs selezionati sono rappresentativi di nove regioni distribuite sul territorio nazionale (Fig. 1).

L'analisi dei risultati, condotta attraverso mappatura di processo, ha identificato 11 processi chiave nella gestione del FFI (Fig. 2). Esaminando la sezione A, i processi su cui emerge un consenso unanime rispetto alle figure responsabili (100% di concordanza da parte del campione intervistato) risultano:

- “assegnazione quota Fondo Farmaci Innovativi ai centri” di responsabilità della regione;
- “elaborazione Linee Guida o PDTA regionali” di responsabilità congiunta della regione e dei clinici;
- “prescrizione” di responsabilità dei clinici;
- “dispensazione” di responsabilità del farmacista ospedaliero;
- “rendicontazione dei consumi” di responsabilità del farmacista ospedaliero;
- “monitoraggio” di competenza del farmacista ospedaliero;
- “mobilità attiva e passiva” di competenza della regione.

Il farmacista ospedaliero rappresenta il professionista coinvolto nel più alto numero di processi identificati (6/11), seguito dal clinico (responsabile di 5/11 processi).

Relativamente all'analisi quali-quantitativa delle restanti sezioni, di seguito si evidenziano i principali risultati emersi. Si specifica che i risultati presentati sono riferibili esclusivamente agli aspetti indagati tramite *survey* somministrata attraverso intervista semi-strutturata, per i quali tutto il campione ha fornito una risposta. I restanti elementi raccolti sono stati utilizzati come commento dei risultati.

Rispetto alla sezione B “comprensione dei criteri di allocazione intraregionale del FFI”, criticità intermedie emergono in merito alla “conoscenza dei criteri di allocazione” e alla “conoscenza della percentuale di utilizzo” (Fig. 3). Con “conoscenza dei criteri di allocazione” si intende la consapevolezza degli



**FIGURA 1** - Distribuzione geografica regionale dei KOLs partecipanti al *panel*.

In blu: regioni dei KOLs partecipanti al *panel* che accedono integralmente al FFI.

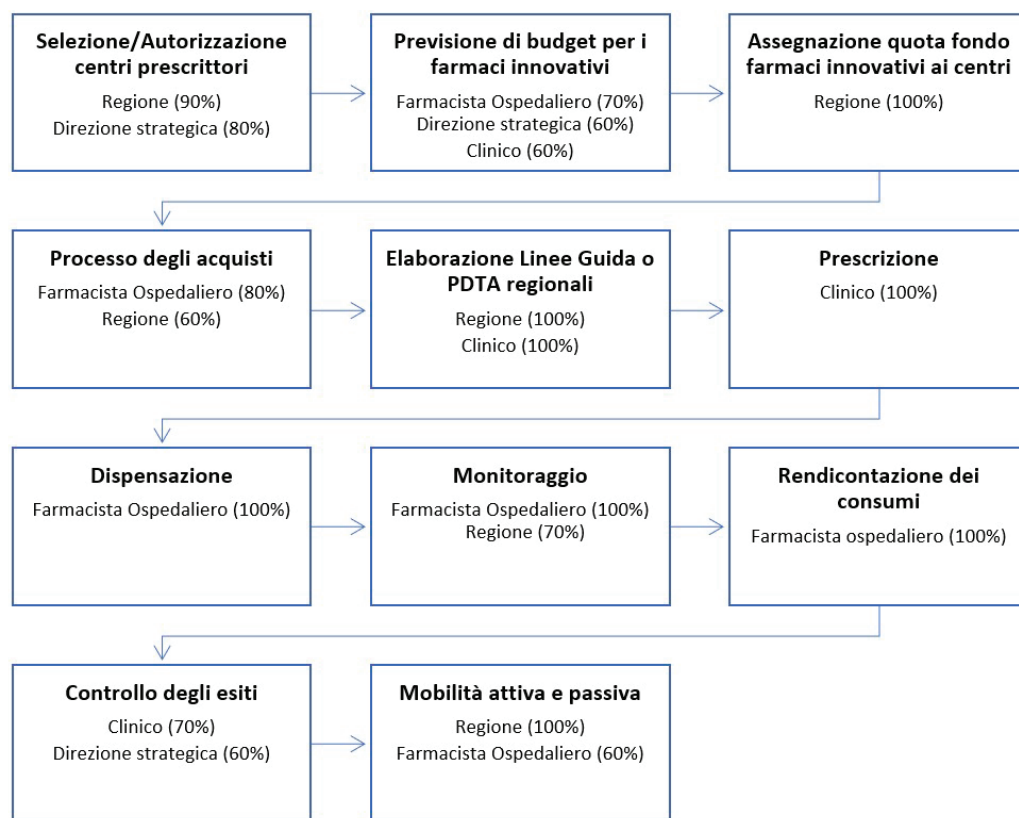


**FIGURA 2** - Identificazione dei processi di gestione e dei responsabili di processo del FFI. Le percentuali di concordanza indicate rappresentano il rapporto tra il numero di volte in cui quel profilo è stato segnalato come responsabile del processo e il numero totale di risposte raccolte; sono stati riportati nella Figura solo i profili per i quali il rapporto percentuale è risultato uguale o superiore al 60%.

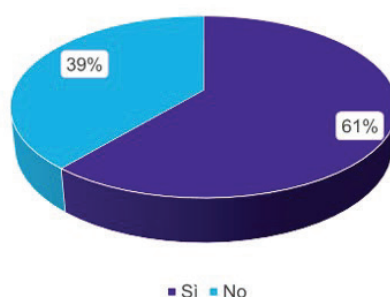


**FIGURA 3** - Conoscenza dei criteri di allocazione del FFI e conoscenza della percentuale di utilizzo del FFI.

attori coinvolti nel processo di gestione del FFI circa i criteri utilizzati per allocare le risorse del fondo da livello nazionale a regionale e da livello regionale a locale. Il 17% degli intervistati ha dichiarato di non conoscerli e il 44% di conoscerli parzialmente. Per “conoscenza della percentuale di utilizzo” si intende la ricezione periodica di informazioni circa la percentuale di utilizzo del FFI da parte delle regioni (sul totale del fondo) e degli enti locali (sul fondo ripartito alla singola regione) durante l’anno in corso. Il 39% ha segnalato di non ottenere un ritorno puntuale sulla percentuale di utilizzo del fondo assegnato. Nello specifico, la frequenza di *report* o informative AIFA circa le percentuali di utilizzo del fondo da parte delle regioni è considerata limitata e non tempestiva. È anche evidenziata una tardiva comunicazione di AIFA alle regioni circa il riconoscimento di innovatività di un farmaco, che a oggi coincide solo con il momento di pubblicazione in GU. È indicata la

necessità di una comunicazione più precoce e tempestiva per facilitare una valutazione preliminare dell’impatto sulla spesa in una determinata area terapeutica. Inoltre, solo 4 regioni su 9 comunicano periodicamente agli enti locali (mensilmente o trimestralmente) la percentuale di utilizzo del fondo. I KOLs condividono l’idea che la mancanza di un aggiornamento costante su consumo e disponibilità del fondo, a livello sia regionale che locale, pregiudichi un’efficace programmazione della spesa e la ripianificazione delle attività operative.

L’area “modalità di impiego, gestione e monitoraggio” presenta diversi *item* ad alta criticità. Con “criteri di ripartizione del fondo” sono stati chiesti al campione di esperti i criteri con cui allo stato attuale sono ripartite le risorse del FFI agli enti locali. Il 56% degli intervistati indica che il FFI prevede fondamentalmente un’unica modalità di ripartizione, in base al consumo/utilizzo effettivo dei farmaci innovativi da

parte delle strutture sanitarie di ciascuna regione. Per quanto riguarda la programmazione locale, il 61% del campione riporta che questa viene definita analizzando i dati epidemiologici del triennio precedente (Fig. 4). Alcuni esperti sottolineano che la programmazione regionale sulla base dello storico dei dati epidemiologici potrebbe non risultare pienamente in grado di cogliere rapidamente l'evoluzione futura in termini sia epidemiologici che di innovazioni terapeutiche.

A elevata criticità risultano anche gli *item* relativi agli "strumenti di monitoraggio" utilizzati per i farmaci innovativi e la "misurazione dell'impatto dell'allocatione intraregionale del FFI". Il 35% del campione ha dichiarato di avvalersi di due strumenti di monitoraggio. Nello specifico gli strumenti più frequentemente impiegati sono i registri di monitoraggio AIFA (90%) seguiti dai flussi di consumo della spesa farmaceutica attraverso *database*/registri regionali (55%). In merito ai registri AIFA, dal momento che l'innovatività viene attribuita per singola indicazione terapeutica, essi sono necessari per monitorare le specifiche indicazioni per le quali il farmaco ha ottenuto lo *status* di innovativo. Pur essendo stati unanimemente riconosciuti dal campione come principale strumento di monitoraggio, sono considerati critici rispetto alla limitata restituzione dei flussi informativi (Materiale Supplementare 5).

Con "misurazione dell'impatto dell'allocatione intraregionale del FFI" si intende una valutazione di come le risorse del FFI siano utilizzate in relazione ai benefici clinici ottenuti dai farmaci con *status* di innovatività. Questa analisi da parte degli enti nazionali è considerata a oggi quasi assente: a livello locale, il 43% dei KOLs afferma che la misurazione non è per nulla condotta e il 29% che è condotta in modo parziale. Anche a livello regionale la sua implementazione è considerata frammentata a causa di una limitata conoscenza di dati informativi, con il 33% dei KOLs che ritiene che tale misurazione sia assente e il 50% che sostiene che sia svolta solo parzialmente (Materiale Supplementare 6).

Rispetto alla sezione D, "comprensione dei tempi di accesso dei farmaci al fondo nelle regioni/centri coinvolti e durata di permanenza nel fondo", l'esistenza del FFI è considerata importante dall'85% degli intervistati per garantire una maggiore e tempestiva accessibilità al farmaco. Tuttavia, l'"adeguatezza della durata di permanenza nel fondo di 36 mesi" è segnalata come *item* a elevata criticità, con il 90% del campione che non ritiene adeguati i 36 mesi di innovatività

piena (Materiale Supplementare 7). Ai fini di una rivalutazione rispetto a nuove alternative terapeutiche, gli esperti ritengono indispensabile una revisione periodica del farmaco. Emerge tuttavia l'esigenza di modulare il periodo di innovatività in base alla specifica condizione clinica e alle caratteristiche terapeutiche del farmaco. Come esempio, i clinici condividono che, per alcune terapie innovative oncologiche, un periodo di osservazione di 3 anni possa risultare inadeguato a valutare in maniera attendibile i principali esiti di sopravvivenza e qualità di vita, ritenendo necessari almeno 5 anni di monitoraggio.

L'unificazione del Fondo Farmaci Innovativi oncologici con il Fondo Farmaci Innovativi non oncologici ha ricevuto un parere ampiamente favorevole (67%) tra gli intervistati (Materiale Supplementare 8). Un consenso positivo emerge riguardo al superamento della logica a *silos* nella gestione dei fondi. Questo nuovo approccio consente un utilizzo più flessibile e integrato delle risorse disponibili e la possibilità di compensare eventuali squilibri tra i due fondi.

Critico è considerato l'*item* "necessità di interventi di ottimizzazione del processo di gestione del FFI". Per ottimizzare la gestione del FFI emergono come prioritarie alcune azioni di miglioramento: il potenziamento del flusso informativo da AIFA verso regioni e aziende locali (punteggio medio 3,5/4) e una maggiore integrazione tra dati clinici (registri di monitoraggio AIFA) e dati amministrativi (Schede di Dimissione Ospedaliera, SDO) (punteggio 3,4/4). Queste azioni sono ritenute fondamentali per supportare sia la programmazione sanitaria che il monitoraggio dei farmaci innovativi (Materiale Supplementare 9).

### Expert Meeting

Sulla base dei risultati raccolti dalla *survey*, è stato sviluppato un bersaglio di sintesi applicando la metodologia a punteggio alle sezioni che vanno dalla B alla F. Questa mappa di posizionamento ha permesso di segnalare le aree di maggiore criticità (aree rosse il cui indicatore si colloca nella parte più esterna del bersaglio) (Fig. 5).

Partendo da questa sintesi, l'*Expert Meeting*, la cui composizione è dettagliata nel Materiale Supplementare 10, ha discusso i risultati raggiunti e sviluppato una lista di raccomandazioni prioritarie secondo una prospettiva multilivello (locale, regionale e nazionale) (Tab. 2).

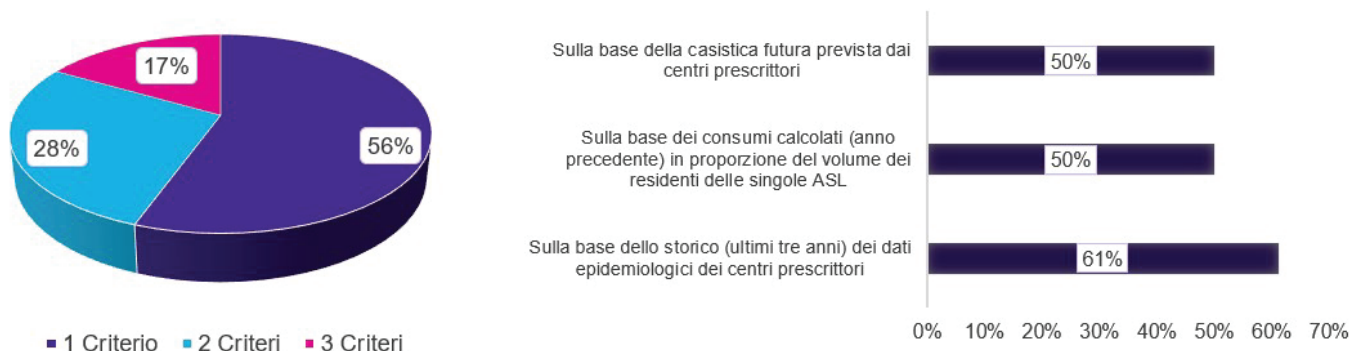


FIGURA 4 - Modalità di ripartizione del FFI e programmazione locale (criteri utilizzati).

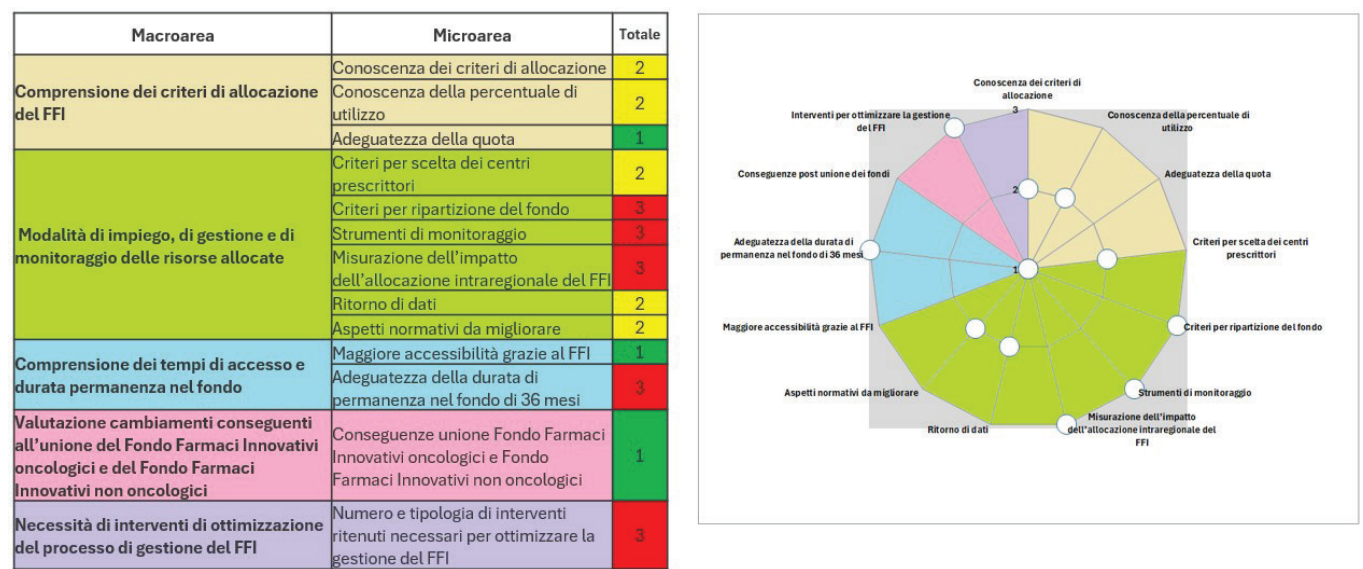


FIGURA 5 - Mappatura e gradiente delle criticità: un bersaglio di sintesi.

- 1 Area non critica
- 2 Area con criticità intermedia
- 3 Area critica

TABELLA 2 - Raccomandazioni prioritarie articolate su tre livelli di sistema

| Livello   | Raccomandazioni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LOCALE    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Potenziare i modelli organizzativi locali basati sulla collaborazione integrata tra clinici e farmacisti ospedalieri, al fine di ottimizzare i processi di pianificazione della spesa, rendicontazione e monitoraggio.</li><li>• Implementare un sistema di monitoraggio che garantisca ai clinici responsabili delle unità operative ospedaliere l'accesso in tempo reale ai dati di utilizzo del FFI del proprio reparto, permettendo una programmazione più efficace delle attività cliniche e una gestione ottimale delle risorse.</li><li>• Prevedere una comunicazione sistematica tra enti regionali e locali in tutte le fasi di gestione del FFI per un aggiornamento continuo dei flussi informativi.</li></ul> |
| REGIONALE | <ul style="list-style-type: none"><li>• Promuovere la comunicazione e la condivisione di <i>best practice</i> con le altre regioni, incentivando la creazione di reti e piattaforme per lo scambio di informazioni.</li><li>• Implementare sistemi informatici per l'inserimento dati nel File F; che automatizzino e semplifichino il processo di identificazione e segnalazione del farmaco per la specifica indicazione terapeutica di innovatività.</li><li>• Implementare attività di valutazione dell'impatto dell'ingresso/uscita dei farmaci innovativi sulle specifiche aree terapeutiche e comunicare con gli enti locali per garantire una pianificazione efficace delle risorse e un'adeguata gestione delle transizioni terapeutiche.</li></ul>      |
| NAZIONALE | <ul style="list-style-type: none"><li>• Produrre Linee Guida a livello nazionale per uniformare e definire i criteri minimi per la selezione dei centri prescrittori.</li><li>• Potenziare la frequenza e la completezza dei dati di monitoraggio AIFA, implementando al contempo un sistema che consenta l'estrazione di dati aggregati dai registri di monitoraggio.</li><li>• Modulare la durata di permanenza dei farmaci nel FFI in base alle specifiche caratteristiche del farmaco e al periodo di <i>follow-up</i> necessario per misurare gli <i>endpoint</i> clinici primari.</li></ul>                                                                                                                                                                 |

Discussione

L'analisi presentata ha esplorato peculiarità, differenze regionali e criticità nella gestione del FFI, dal punto di vista degli *stakeholder* responsabili dei processi, fornendo ai ricercatori e ai *policy maker* nuove evidenze sulle azioni prioritarie

per ottimizzare la gestione del FFI ai diversi livelli del sistema sanitario. Il *panel* multidisciplinare considera il FFI uno strumento strategico per garantire un accesso non competitivo rispetto ad altri farmaci, facilitando la disponibilità di quelli con *status* di innovatività, grazie anche a una capienza



ritenuta adeguata. Tuttavia, la gestione del FFI a livello regionale e locale presenta significative criticità, in particolare per quanto riguarda la selezione e l'autorizzazione dei centri prescrittori, il monitoraggio del consumo di risorse e la pianificazione dell'impatto derivante dall'ingresso o dall'uscita di farmaci dal fondo. Queste problematiche sono principalmente attribuite a un limitato flusso informativo verso gli enti locali, a un'allocazione dei fondi basata sul consumo e alla moltiplicazione dei processi contabili e organizzativi che ne derivano. Il flusso informativo presenta criticità a diversi livelli. A livello nazionale, circa metà del campione segnala una limitata frequenza di *report* informativi da parte di AIFA alle regioni, mentre, a livello regionale e locale, la comunicazione agli enti ospedalieri circa i dati mensili di utilizzo del FFI non è considerata sufficientemente tempestiva. Queste carenze informative ostacolano una programmazione efficace della spesa e delle attività ospedaliere. Inoltre, i clinici responsabili delle unità operative, direttamente coinvolti nella gestione del *budget*, evidenziano la necessità di ricevere aggiornamenti costanti sull'utilizzo del fondo.

In aggiunta, il flusso informativo risente della frammentarietà dei dati clinici estraibili dai registri e dell'assenza di un monitoraggio nazionale dei farmaci, nonostante quanto previsto inizialmente dalla Legge n. 232/2016. Per superare queste limitazioni, il *panel* di esperti propone una combinazione di interventi: un incremento della frequenza e della completezza dei dati relativi alla percentuale di utilizzo della spesa da parte di AIFA, l'implementazione di un sistema di estrazione di dati aggregati dai registri e/o lo sviluppo di una valutazione strutturata dell'impatto dei farmaci con indicazione innovativa, basata sulle informazioni presenti nei registri. L'esigenza di ottimizzare la tempestività del flusso informativo tra livello nazionale e regionale era già stata evidenziata dall'analisi di Jommi et al. (2021) (2). Il presente studio amplia tale prospettiva, offrendo una visione multidisciplinare e integrata dell'intero percorso di gestione del FFI, con raccomandazioni che includono anche una prospettiva *bottom-up* (dal livello locale a quello regionale e nazionale). L'adeguatezza del flusso informativo si lega fortemente al tema della programmazione. Come emerso dai risultati (61% dei *responder*), un'allocazione dei fondi basata principalmente sui dati epidemiologici dell'ultimo triennio risulta a oggi insufficiente. Il dato epidemiologico, infatti, non riflette sempre il reale fabbisogno terapeutico, poiché non tiene conto di fattori determinanti come il *place in therapy* dei nuovi farmaci, influenzato anche dalla disponibilità di alternative terapeutiche. Pertanto, oltre alla prevalenza e all'incidenza della patologia, si condivide la necessità di associare criteri complementari: lo storico dei consumi farmaceutici, il potenziale *place in therapy* e le capacità organizzative dei centri prescrittori nel somministrare le terapie innovative. Quest'ultimo aspetto comprende la presenza di percorsi assistenziali strutturati, la disponibilità di strumentazioni e di tecnologie dedicate, nonché l'adeguatezza delle risorse umane in termini di quantità, formazione e competenze specifiche.

Tra le azioni prioritarie implementabili a livello locale, il *panel* raccomanda di potenziare i modelli organizzativi basati sulla collaborazione tra clinici e farmacisti ospedalieri e di sviluppare sistemi di monitoraggio che garantiscano a direzioni

strategiche e a clinici responsabili delle unità operative ospedaliere un accesso tempestivo ai dati di consumo del fondo. Una raccomandazione particolarmente rilevante per i *policy maker* regionali riguarda la necessità di implementare sistemi informatici per identificare e automatizzare la segnalazione dei farmaci con indicazione di innovatività terapeutica. Gli attuali sistemi, infatti, aumentano la probabilità di errori di rendicontazione e rallentano significativamente le attività di monitoraggio da parte dei farmacisti ospedalieri. A livello regionale, una pianificazione e una gestione efficaci dell'impatto di ingresso e di uscita dei farmaci dal FFI sulla specifica area terapeutica richiedono dati accurati, completi e tempestivi. Tuttavia, l'attuale flusso informativo tra livello nazionale, regionale e locale è percepito come inadeguato, contribuendo a generare significative disparità nelle capacità di programmazione tra le regioni.

Un'ulteriore criticità riguarda il metodo di allocazione delle risorse del FFI attualmente basato sul consumo farmaceutico, che non incentiva regioni ed enti locali a sviluppare progettualità con una visione di lungo periodo. Il *panel* suggerisce dunque una transizione da una logica di "fondo" a una di "investimento" basata su esiti di salute. Tale transizione potrebbe integrare l'uso dei farmaci innovativi in un programma più ampio di cura, *screening* e percorsi di prevenzione, valutando il loro impatto non solo come singole tecnologie, ma nell'intero percorso di cura del paziente.

Infine, emerge una criticità legata al mantenimento dello *status* di innovatività dei farmaci. L'analisi di Jommi et al. (2) evidenzia l'esigenza di estendere il periodo di innovatività solo in assenza di alternative terapeutiche disponibili. Dalla presente indagine, emerge inoltre che gli attuali 36 mesi di innovatività piena possono risultare insufficienti per una valutazione significativa degli *endpoint* clinici primari, che, nel caso di alcune condizioni oncologiche, sebbene siano presenti alternative terapeutiche, dovrebbero estendersi ad almeno 60 mesi. Il *panel* sottolinea dunque l'importanza di modulare la durata di permanenza dei farmaci nel FFI in base alle caratteristiche del farmaco e ai tempi per un *follow-up* clinico significativo.

Tali raccomandazioni forniscono contributi essenziali considerando l'attuale contesto di ridefinizione dei criteri di innovatività da parte della CSE di AIFA, attività prevista dalla Legge di Bilancio 2025 entro marzo 2025 (14). I risultati di questa analisi forniscono un duplice contributo: da un lato, supportano l'elaborazione di nuovi criteri di innovatività e di regole per l'accesso al FFI e, dall'altro, offrono ai *policy maker* e ai responsabili dei processi operativi Linee Guida concrete per ottimizzare la gestione complessiva del FFI.

Si evidenziano, tuttavia, alcune limitazioni. Sebbene l'approccio multiprofessionale abbia contribuito a una visione complessiva integrata dei processi di gestione del FFI, la composizione del campione non è stata uniforme né per numerosità né per il ruolo professionale degli esperti coinvolti. Questa disparità potrebbe aver influenzato i risultati, poiché alcune prospettive sono state sottorappresentate (direzione strategica) o sovrarappresentate (farmacisti ospedalieri). Infine, sebbene siano stati raccolti dati provenienti da nove regioni italiane, non è stata raggiunta la rappresentanza completa a livello nazionale. Tenuto conto che alcune specificità

locali potrebbero non essere state considerate, l'applicabilità generale dei risultati e delle raccomandazioni potrebbe essere limitata.

## Conclusioni

Il FFI assicura a livello nazionale l'accessibilità a farmaci designati come innovativi da parte di AIFA, garantendone la non competitività rispetto ad altre tecnologie farmaceutiche. L'analisi ha rilevato criticità principalmente legate alle potenziali distorsioni di un'allocazione dei fondi basata sul consumo, alla complessità dei processi organizzativi e contabili richiesti e all'eterogeneità regionale nell'implementazione degli strumenti di *governance* sanitaria. I risultati ottenuti contribuiscono a ridurre l'asimmetria informativa e a migliorare la comprensione complessiva dei processi gestionali, offrendo ai *policy maker* e ai responsabili operativi evidenze concrete per l'implementazione di strategie più efficaci. Tale processo consentirebbe di promuovere una pianificazione a lungo termine più efficace, di migliorare le *performance* del sistema sanitario e di ottimizzare l'impatto delle risorse impiegate nell'interesse della salute pubblica.

## Acknowledgements

Questo progetto è stato condotto da PharmaLex Italy S.p.A. con il supporto del Professor Andrea Marcellusi, Università degli Studi di Milano. Gli Autori ringraziano per il loro prezioso contributo: Gianni Amunni (regione Toscana), Emanuele Angelucci (Policlinico San Martino, Genova), Sabrina Beltramini (Policlinico San Martino, Genova), Mauro Bonin (regione Veneto), Alberto Bortolami (regione Veneto), Ilaria Cutini (AOU Careggi, Firenze), Giulia De Marchi (AO Federico II, Napoli), Roberto Freilone (AOU Città della Salute e della Scienza, Torino), Maria Galdo (regione Campania), Vito Ladisa (IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano), Lorella Lombardozzi (AO Sancamillo Forlanini, Roma), Andrea Marcellusi (Università degli Studi di Milano, Milano), Patrizia Nardulli (IRCCS Giovanni Paolo II, Bari), Vincenzo Panella (Roma), Paolo Pronzato (regione Liguria), Paola Rossi (regione Friuli-Venezia Giulia), Sara Sottosanti (AO Cattinara-Maggiore ASU GI, Trieste), Alessandra Stancari (Policlinico Sant'Orsola, Bologna), Antonietta Voza (AO Federico II, Napoli).

## Disclosures

**Conflict of interest:** Andrea Vitagliano, Marzia Bonfanti, Chiara Lucchetti, and Andrea Marcellusi declare they have no conflict of interest related to this article. Andrea Vitagliano, Marzia Bonfanti, and Chiara Lucchetti are employees of PharmaLex Italy S.p.A., and Andrea Marcellusi is Researcher Professor at Università degli Studi di Milano. Non-financial competing interest may be political, personal, or intellectual.

**Financial support:** The Authors Andrea Vitagliano, Marzia Bonfanti, and Chiara Lucchetti disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Gilead Sciences supported this work. All experts (with the exception of Paola Rossi who did not receive any fee) were compensated for their participation in the panel discussions, but received no payment related to the authorship of this manuscript. Medical Writing support was provided by Pharmalex Italy S.p.A. from Andrea Vitagliano, Marzia Bonfanti, and Chiara Lucchetti, and was funded by Gilead Sciences. No interferences occurred in carrying out the research project and in writing the manuscript for which the Authors hold the sole responsibility. The Authors made the final decision to submit the manuscript.

**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 restrictions because of corporate ownership rights.

## Bibliografia

1. AIFA. Farmaci Innovativi. [Online](#) (Accessed November 2024)
2. Jommi C, Armeni P, Bertolani A, Costa F, Otto M. Il futuro dei Fondi per Farmaci Innovativi: risultati di uno studio basato su Delphi panel. Glob Reg Health Technol Assess. 2021;8:22-28. [CrossRef PubMed](#)
3. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 11 dicembre 2016, n. 232. [Online](#) (Accessed November 2024)
4. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto-Legge 25 maggio 2021, n. 73. [Online](#) (Accessed November 2024)
5. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 30 dicembre 2021, n. 234. [Online](#) (Accessed November 2024)
6. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Decreto 16 febbraio 2018. [Online](#) (Accessed November 2024)
7. AIFA. Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale Gennaio-Dicembre 2023 Consuntivo. [Online](#) (Accessed November 2024)
8. Squillace A, Nardi S. Indagine civica sul grado di accesso ai farmaci innovativi. Cittadinanzattiva. [Online](#) (Accessed November 2024)
9. Davies EL, Bulto LN, Walsh A, et al. Reporting and conducting patient journey mapping research in healthcare: A scoping review. J Adv Nurs. 2023;79(1):83-100. [CrossRef PubMed](#)
10. Busetto L, Wick W, Gumbinger C. How to use and assess qualitative research methods. Neurol Res Pract. 2020;2(1):14. [CrossRef PubMed](#)
11. Martini M. Il benchmarking in Sanità Pubblica. Leadership Medica. 2001; 9:22. [Online](#) (Accessed November 2024)
12. Cicchetti DV, Shoinralter D, Tyrer PJ. The Effect of Number of Rating Scale Categories on Levels of Interrater Reliability: A Monte Carlo Investigation. Appl Psychol Meas. 1985;9(1): 31-36. [CrossRef](#)
13. York Health Economics Consortium. Rating Scale (2016). [Online](#) (Accessed November 2024)
14. Camera dei deputati del Parlamento Italiano. Legge di Bilancio 2025 – Provvedimento 8 novembre 2024. [Online](#) (Accessed November 2024)

# Gli strumenti regionali di governo del comportamento prescrittivo e della spesa farmaceutica: dalla letteratura alle esperienze concrete e raccomandazioni di un panel di esperti

Giovanna Scroccaro<sup>1</sup>, Luca Piccoli<sup>1</sup>, Giacomo Vitturi<sup>2</sup>, Maria Cristina Carena<sup>3</sup>, Gianfranco Valenzano<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Diagnostics and Public Health, Università di Verona, Verona - Italy

<sup>3</sup>Dephaforum S.r.l., Milan - Italy

<sup>4</sup>AstraZeneca, Milan - Italy

## Regional tools for the governance of prescribing behaviour and pharmaceutical spending: from literature to concrete experiences and prospects for change

**Introduction:** The increasing pharmaceutical spending in Italy represents a significant challenge for the national health system and requires the adoption of instruments of expenditure management and prescriptive appropriateness both at national and regional levels.

**Methods:** The paper aims to evaluate the main published health policy experiences and to make some recommendations on how to improve regional pharmaceutical policy interventions, following the discussion within a multi-stakeholder working group meeting held on 14 and 15 March 2024 in Rome.

**Results:** From the literature analysis, 9 studies on pharmaceutical policy intervention reporting clinical or economic outcomes were identified, highlighting a lack of evidence on which approaches should be implemented. Furthermore, the meeting provided concrete recommendations for improving the various types of interventions that could be adopted by the regions.

Concerning the tools measuring prescribing appropriateness, the Working Group recommended (i) the implementation of pharmaceutical appropriateness indicators in the Integrated Care Pathways (PDTA), and (ii) the prioritization of the use of the AIFA monitoring Registers, promoting a greater transfer of information to the regional and local level. Concerning the guidelines and recommendations developed at the regional level for drugs with the same level of efficacy and indication of use, especially when they are cost-driven, they could be avoided if AIFA centrally implements a progressive alignment of drug prices/therapy costs. Finally, HTA reports should be produced by AIFA and made available to the regions as soon as possible, to expedite patient access to medications.

**Keywords:** Regional Governance, Pharmaceutical Assistance, Prescription Behaviour

## Introduzione

Il mercato globale dei farmaci è in costante crescita e se ne prevede un aumento del 5-8% in termini di spesa entro il 2028 (1). Ciò soprattutto per l'ingresso in commercio di nuovi medicinali che rispondono ai bisogni insoddisfatti di salute e

che per questo rappresentano una possibilità di cura fondamentale per i pazienti.

In Italia la spesa per l'assistenza farmaceutica è finanziata attraverso una quota del fondo sanitario nazionale (FSN) e negli ultimi anni sta aumentando in termini sia assoluti che relativi, arrivando al 15,30% del totale della spesa sanitaria nel 2024 (2). Accanto a tale incremento, però, si registra un sempre più frequente superamento dei tetti di spesa da parte delle regioni, soprattutto per gli acquisti diretti, vale a dire la spesa per farmaci acquistati direttamente dalle strutture ospedaliere. Per questo, l'entità del finanziamento necessario nonché le azioni di governo da porre in atto per garantire

Received: October 1, 2024

Accepted: March 25, 2025

Published online: April 24, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Giovanna Scroccaro

email: [giovanna.scroccaro@regione.veneto.it](mailto:giovanna.scroccaro@regione.veneto.it)



al contempo la qualità delle cure e la sostenibilità del sistema sono temi irrisolti al centro del dibattito pubblico.

A oggi è possibile individuare due diversi livelli di politiche per il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia (3), uno centrale e uno regionale, in particolare riguardo all'appropriatezza delle prescrizioni e della spesa.

A livello centrale, il governo della spesa è attuato in parte attraverso l'utilizzo di fondi farmaceutici, tetti di spesa e relativi payback e in parte con il controllo dei prezzi e dei volumi (attraverso la negoziazione di sconti con le aziende farmaceutiche, accordi di condivisione del rischio, prezzi di riferimento, tetti di prodotto, accordi prezzo/volume).

In ambito regionale, invece, esso è attuato attraverso sistemi di controllo del lato dell'offerta e di quello della domanda (Fig. 1), vale a dire volti a controllare rispettivamente l'accesso ai farmaci e il loro reale utilizzo. Gli strumenti più adottati nel primo caso sono: la scelta dei centri prescrittori, in linea con le scelte di indirizzo nazionale, spesso basata su valutazioni guidate dall'approccio dell'*Health Technology Assessment* (HTA), l'utilizzo di prontuari terapeutici regionali, che sono però sempre più considerati non necessari, se intesi come lista selettiva di farmaci in Fascia A/H a carico del SSR (4), le gare di appalti pubblici e la scelta del canale distributivo, nella quale sussiste un'ampia disomogeneità tra le regioni italiane, provocando in alcuni casi difficoltà di accesso alle cure (5). Ad agire sull'offerta di farmaci, invece, sono le Linee Guida prescrittive e le raccomandazioni, che, sulla base delle evidenze disponibili, hanno lo scopo di indirizzare il comportamento prescrittivo verso le alternative migliori in termini di efficacia e di costo, le schede informative indipendenti sui

nuovi farmaci per medici, farmacisti, altri operatori sanitari e pazienti, che ne definiscono il *place in therapy*, il valore aggiunto e i costi, i tetti di spesa per le aziende sanitarie e diversi strumenti di controllo dell'appropriatezza prescrittiva, nonché di incentivazione di essa, su un piano sia economico (*pay for performance* al prescrittore-obiettivi aziendali) che non economico (valutazioni annuali Direttori Generali).

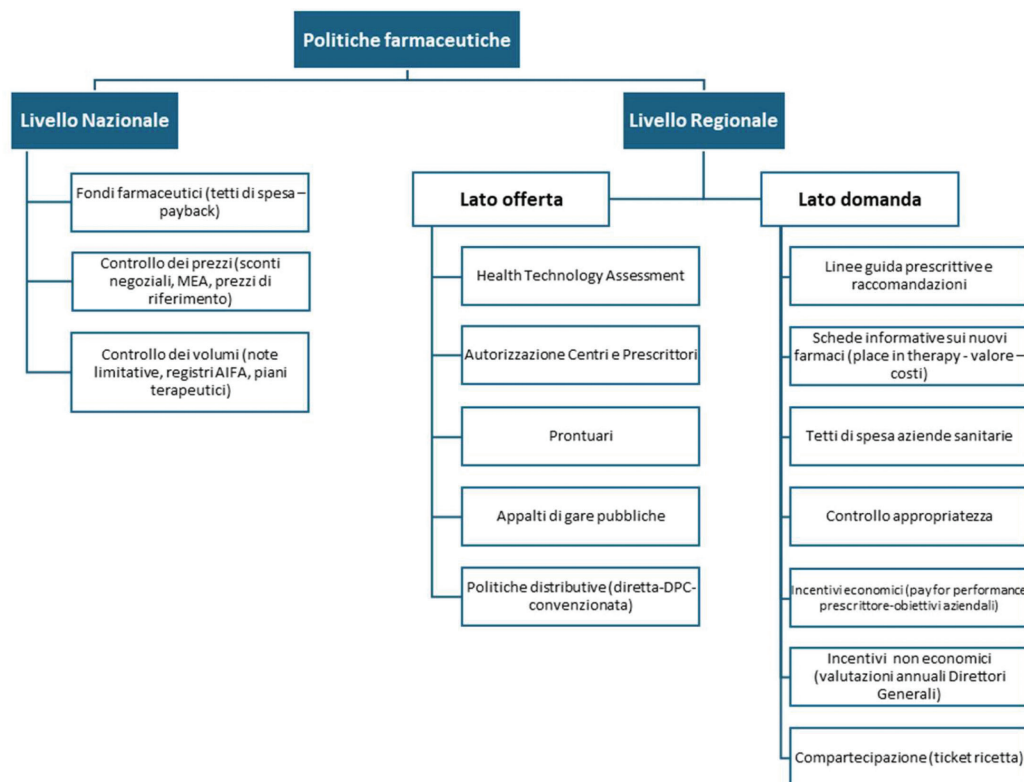
Esistono, a oggi, limitate evidenze sulle diverse politiche farmaceutiche attuate a livello regionale e sulle relative ricadute in termini di spesa e di appropriatezza prescrittiva.

Scopi del presente contributo sono la realizzazione di un'analisi delle esperienze pubblicate sulle politiche farmaceutiche e la formulazione di alcune indicazioni su come migliorare gli interventi di politica farmaceutica regionale, che dovranno necessariamente integrarsi, per essere efficienti ed evitare sovrapposizioni, con quelli di governo nazionale, principalmente condotti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

## Metodo

Nell'ambito della seconda edizione del 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 14 e il 15 marzo 2024, è stata effettuata una valutazione degli studi pubblicati in letteratura, riguardo agli interventi di politica sanitaria implementabili a livello regionale circa l'appropriatezza prescrittiva e di spesa farmaceutica: considerando solamente studi pubblicati su riviste indicizzate in lingua inglese

**FIGURA 1** - Le politiche farmaceutiche di controllo della spesa a livello centrale e regionale: riadattato da Kanavos & Casanovas (2020) (6).



dal 2014 al 2020, presenti su PubMed, sono stati selezionati quelli che riportavano interventi volti al controllo di appropriatezza prescrittiva e di spesa dei farmaci (p. es., l'implementazione dell'utilizzo di farmaci generici, biosimilari, l'*assessment* secondo metodologia HTA dei farmaci di nuovo ingresso nel mercato, politiche di razionalizzazione della spesa, tetti di spesa, ecc.) e, di questi, sono stati selezionati solamente quelli in cui è stata riportata una quantificazione in termini di spesa e/o di consumo dei farmaci. Gli studi individuati sono poi stati catalogati secondo la tipologia di studio, lo stato in cui è stato attuato l'intervento e la sua tipologia.

All'analisi è seguita una valutazione critica delle diverse esperienze di politiche sanitarie sulla base di una discussione aperta e organizzata, sia di quelle emerse dall'analisi della letteratura che di quanto conosciuto a livello delle regioni italiane. Nello specifico, la discussione e la produzione di raccomandazioni/idee innovative sono avvenute nell'ambito di un GdL dal titolo "Quali strumenti adottare nelle regioni per governare il comportamento prescrittivo e la spesa: esperienze e prospettive" formato da 39 partecipanti tra ricercatori, soggetti istituzionali (Agenzia Italiana del Farmaco e regioni) e stakeholder, quali clinici, referenti per i pazienti e industrie farmaceutiche.

## Risultati

### *Esperienze di politiche sanitarie in ambito farmaceutico pubblicate*

La Tabella 1 riassume i 9 contributi individuati dalla letteratura. Sono tutte analisi a posteriori degli effetti delle politiche sanitarie messe in atto in ambito farmaceutico, dal 2014 al 2020, in diverse parti del mondo.

Il contributo in ambito italiano più recente (7) valuta l'impatto di alcune diverse politiche regionali come il ticket, le quote di prescrizione e i prezzi di riferimento, evidenziando una generale conseguente diminuzione della spesa farmaceutica, in seguito alla loro implementazione, con interazioni positive tra i diversi interventi.

Altri studi invece, analizzano una sola o più politiche farmaceutiche e ne valutano l'impatto, in termini sia di spesa sia, in alcuni casi, di appropriatezza prescrittiva, sia in Europa, che Oltreoceano. Un primo contributo di Mc. Dowell et al. (8) valuta l'impatto di raccomandazioni ai prescrittori sull'utilizzo di un singolo "farmaco preferito" all'interno di una classe di riferimento in base a efficacia, facilità di somministrazione, sicurezza, costo e Linee Guida nazionali e internazionali, trovando che tale approccio induce un risparmio di 2,7 milioni di euro in 3 anni. Un altro contributo (9), analizzando l'impatto dell'introduzione di criteri di rimborso specifici per sacubitril/valsartan ed evolocumab, l'introduzione di un sistema di richiesta di rimborso per i cerotti medicati con lidocaina 5% e l'introduzione di incentivi per i prescrittori qualora prescrivessero i biosimilari, evidenzia nei primi due casi un più ristretto numero di pazienti trattati e nel terzo caso un progressivo aumento di prescrizioni di formulazioni di costo minore, con conseguente notevole diminuzione della spesa. Un terzo contributo di Flavin et al. (10) analizza un intervento di politica sanitaria che mira a limitare la somministrazione multipla di

dosi inferiori (confezione più costosa) e a incoraggiare la somministrazione singola di dosi elevate (confezione meno costosa), portando a un risparmio di 730.000 euro in tre mesi.

Non esistono, invece, sulla base di quanto conosciuto dagli Autori, studi che descrivano in modo esaustivo tutte le diverse politiche applicabili a livello regionale né che comparino l'efficacia di tali politiche, permettendo di individuare quale approccio sia da privilegiare.

### *Focus sulle politiche farmaceutiche regionali italiane*

La discussione si è innanzitutto focalizzata sul grado di conoscenza degli strumenti di governo della spesa e dell'appropriatezza prescrittiva, a oggi adottati dalle regioni italiane. È emersa una generale scarsa conoscenza di quali siano le politiche attuate e, quando conosciute, una sostanziale disomogeneità di applicazione.

Gli strumenti principali individuati sono: i prontuari terapeutici regionali, l'individuazione dei centri prescrittori, i Registri AIFA e i piani terapeutici, le Linee Guida e le raccomandazioni, i PDTA, le politiche distributive scelte a livello regionale (diretta/DPC/convenzionata), le gare, le liste di trasparenza e le scelte sulla compartecipazione alla spesa, le schede informative e i report HTA (place in therapy, valore, costi), i tetti di spesa per le singole aziende sanitarie, gli incentivi economici e non economici (obiettivi aziendali e di performance) e infine l'utilizzo dei flussi amministrativi per la creazione di indicatori finanziari e di appropriatezza. Per quanto concerne i prontuari terapeutici regionali, il GdL concorda nel non ritenerli appropriati, quando intesi come lista selettiva di farmaci a carico del SSR, successiva alla valutazione nazionale condotta dall'AIFA circa la rimborsabilità dei medicinali.

Relativamente agli altri strumenti, la discussione si è concentrata in particolare sull'analisi di due macro-tipologie di interventi: gli strumenti di misura dell'appropriatezza prescrittiva da un lato e le linee di indirizzo, le raccomandazioni e le schede HTA dall'altro.

### *Strumenti per misurare l'appropriatezza prescrittiva*

Riguardo agli strumenti per la misurazione dell'appropriatezza prescrittiva, i PDTA, i Registri AIFA e i piani terapeutici (PT) e l'utilizzo dei flussi amministrativi sono stati oggetto di raccomandazioni da parte del GdL.

In merito ai PDTA, il GdL suggerisce alcuni importanti miglioramenti, per l'effettiva misurazione e per l'implementazione dei percorsi, che oggi, a causa di impedimenti di natura organizzativa, molto spesso non avviene. Essi dovrebbero, secondo il GdL, contenere sempre al loro interno indicatori di appropriatezza farmaceutica, concordati con le reti cliniche e aggiornati tenendo conto dei nuovi farmaci e delle Linee Guida nazionali e internazionali, permettendo così una reale misurazione del percorso, che a oggi non sempre avviene. Tale aspetto assume ancora più importanza nel caso di PDTA per patologie croniche, che riguardano pazienti anziani, in cui la polimorbilità è una delle caratteristiche principali da considerare per una corretta presa in carico complessiva del paziente, in tutto il percorso di malattia.

TABELLA 1 - Riassunto dei contributi individuati sulle politiche di appropriatezza prescrittiva e di spesa dal 2014 al 2024

| Anno | Riferimento bibliografico | Stato   | Tipologia di intervento                                  | Dettaglio dell'intervento                                                                                                                                                                                                                                                             | Misura dell'outcome                                                                                                                                                              | Outcome principale                                                                                                                                                                                                |
|------|---------------------------|---------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2014 | Sen et al. (13)           | Canada  | Co-payment                                               | Aumento del ticket per la prescrizione di farmaci ai bambini                                                                                                                                                                                                                          | Modello 1: Riduzione del consumo di farmaci in seguito all'implementazione del ticket<br>Modello 2: Riduzione della spesa per farmaci in seguito all'implementazione del ticket  | Modello 1: -5,8% di utilizzo totale<br>Modello 2: -7,9% di spesa totale                                                                                                                                           |
| 2014 | Flavin et al. (9)         | USA     | Quote di prescrizione                                    | Implementazione della limitazione del consumo medio giornaliero: limitare la somministrazione multipla di dosi inferiori (alternativa più costosa) e incoraggiare la somministrazione singola di dosi elevate (alternativa meno costosa)                                              | Risparmio in 3 mesi di osservazione                                                                                                                                              | Risparmio di 730.000 €/3 mesi                                                                                                                                                                                     |
| 2015 | Armeni et al. (7)         | Italia  | Co-payment, quote di prescrizione, prezzi di riferimento | Ticket scelti dalle regioni, prezzi di riferimento, quote di prescrizione                                                                                                                                                                                                             | Effetto sulla spesa farmaceutica                                                                                                                                                 | Co-payment: -4,9%<br>Co-payment + quote di prescrizione: -9,3%                                                                                                                                                    |
| 2017 | Ding et al. (14)          | Cina    | Prontuari terapeutici                                    | Implementazione della National Essential Medicines List (NEML)                                                                                                                                                                                                                        | Effetti su: 1. Numero di visite ambulatoriali annuali 2. Spesa sanitaria totale annua 3. Spesa per farmaci 4. Spese out of-pocket                                                | 1. +1,0% (p=NS)<br>2. +4,2% (p=NS)<br>3. +8,7% (p=NS)<br>4. +6,5% (p=NS)                                                                                                                                          |
| 2018 | Munshi et al. (15)        | USA     | Prontuari terapeutici                                    | Implementazione della politica sui formulari obbligatoria in Florida                                                                                                                                                                                                                  | Effetto sulla spesa farmaceutica e sull'utilizzo dei farmaci                                                                                                                     | Utilizzo:<br>- Tutti i farmaci -6%<br>- <b>Branded</b> +27%<br>- Generici -9%<br>Spesa:<br>- Tutti i farmaci +27%<br>- <b>Branded</b> +85%<br>- Generici -9% (p=NS)                                               |
| 2018 | García-Gómez et al. (16)  | Spagna  | Co-payment                                               | 1 € di co-payment per farmaco prescritto                                                                                                                                                                                                                                              | Riduzione delle DDD post-intervento                                                                                                                                              | -6,4% di utilizzo totale                                                                                                                                                                                          |
| 2018 | McDowell et al. (8)       | Irlanda | Quote di prescrizione (preferred drug)                   | Preferred Drug Initiative (PDI) - un singolo "farmaco preferito" all'interno di una classe terapeutica come farmaco di prima scelta del prescrittore in base all'efficacia, alla facilità di somministrazione, alla sicurezza, ai costi e alle Linee Guida nazionali e internazionali | 1. Valutare l'impatto delle raccomandazioni PDI nel tempo utilizzando l'analisi di regressione segmentata<br>2. Stimare i risparmi sui costi dovuti alla PDI durante questi anni | 1. Un piccolo aumento della percentuale dei farmaci PDI, passando dal 4,64% di tutti i farmaci nel 2011 al 4,76% nel 2016 (p<0,001)<br>2. Risparmio sui costi totali stimato tra il 2013 e il 2016: 2,7 milioni € |



|      |                             |         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|-----------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018 | Casanova-Juanes et al. (17) | Spagna  | Gare d'acquisto                                                                                                                     | Sistema regionale di gare per i farmaci (STOPM)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Stima del risparmio potenziale dello STOPM per il governo regionale e potenziale risparmio sui costi per la Spagna | Sconto medio = 27,01% Risparmio regionale stimato: 43-54milioni €                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|      |                             |         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2020 | Smith et al. (9)            | Irlanda | - Sistema di applicazione del rimborso<br>- <i>Switch al best value biologic (BVB)</i><br>- Ridurre l'inappropriatezza prescrittiva | Esempi di implementazione di iniziative HTM sull'utilizzo/spesa dei farmaci<br>1. Sacubitril/valsartan: dettagli clinici necessari per l'eleggibilità al trattamento (appropriatezza prescrittiva)<br>2. Evolocumab: dettagli clinici necessari per l'eleggibilità al trattamento (appropriatezza prescrittiva)<br>3. Etanercept/Adalimumab: identificazione delle alternative biosimilari preferite: i farmaci BVB con incentivo per i prescrittori (500 € per paziente passato al BVB)<br>4. Lidocaina 5%: dettagli clinici necessari per l'eleggibilità al trattamento (appropriatezza prescrittiva) | 1. Impatto sul numero di soggetti trattati<br>2. Impatto sulla spesa farmaceutica                                  | 1. Sacubitril/valsartan: utilizzo approvato per 2.160 pazienti (5 milioni €) invece che per 4.400 pazienti (12 milioni €) predetti dalla BIA<br>2. Evolocumab: utilizzo approvato per 77 pazienti (400.000 €) invece che per 900 pazienti (9 milioni €) predetti dalla BIA<br>3. Etanercept/Adalimumab: pazienti trattati con BVB aumentati da 100 nel giugno 2019 a 8.000 nel giugno 2020 (45% di <i>market share</i> )<br>4. Lidocaina 5%: spesa diminuita da 3 milioni €/mese a 280.000 €/mese |
|      |                             |         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Abbreviazioni:** BVB = Best Value Biologic; DDD = Defined Daily Dose; HTM = Health Technology Management; NEML = National Essential Medicines List; NS = Non Significativo; PDI = Preferred Drug Initiative.

Riguardo ai Registri AIFA e ai PT *web based*, secondo il GdL, essi sono strumenti di monitoraggio dell'appropriatezza da privilegiare e da ottimizzare. In particolar modo, i Registri AIFA dovrebbero avere una durata definita ed essere semplificati, per poter garantire un maggiore livello di monitoraggio dell'appropriatezza. Inoltre, tale monitoraggio potrebbe essere più fruibile se l'AIFA trasferisse alle regioni e alle aziende sanitarie le informazioni contenute nei Registri, con una modalità informatica che ne consentisse la completa elaborazione da parte delle stesse. Relativamente, poi, ai PT, particolare attenzione è stata posta al caso di farmaci che nel tempo subiscono una modifica del canale prescrittivo, passando dalla prescrizione esclusiva dello specialista a quella della medicina territoriale. Dopo un iniziale periodo in cui è utile mantenere i PT per la formazione dei medici di medicina generale, nonché per la loro familiarizzazione con i nuovi farmaci, il GdL raccomanda che sia favorita la semplificazione delle modalità prescrittive, anche arrivando a eliminarli definitivamente.

In merito, infine, all'utilizzo dei flussi amministrativi, essi sono lo strumento principale per il monitoraggio della spesa e dell'appropriatezza, attraverso indicatori finanziari o di appropriatezza prescrittiva, questi ultimi meno preferiti dalle regioni. Ciò accade a causa della difficoltà di associare risultati economici a *outcome* clinici per l'assenza di *linkage* tra flussi della farmaceutica e assistenziali (ospedalizzazioni, interventi, prestazioni ambulatoriali). D'altro canto, anche in questo caso, una restituzione dei dati di Registri AIFA e piani terapeutici a livello regionale nonché la valorizzazione del fascicolo sanitario elettronico e dei dati della medicina generale permetterebbero un migliore sviluppo di indicatori, soprattutto di appropriatezza prescrittiva.

A tal proposito, dalla discussione è anche emerso che potrebbe essere utile lo sviluppo da parte di enti a livello nazionale, come Agenas, di indicatori di appropriatezza, anche se persistono attualmente problemi legati alla privacy. Va tuttavia considerato che esistono esperienze già in essere, come *Il Sistema di Valutazione delle Performance dei Sistemi Sanitari Regionali* (11), in cui sono stati collaudati e attuati algoritmi per il calcolo di indicatori di appropriatezza (attraverso il *linkage* dei dati da diversi flussi), che, forniti direttamente ad alcune regioni, permettono un computo interno e un confronto interregionale. Secondo il GdL, quindi, una possibile soluzione potrebbe essere rappresentata dalla definizione a livello nazionale di indicatori e dei relativi algoritmi di calcolo, che potrebbero essere inseriti nell'annuale *Rapporto OsMed* dell'AIFA, per offrire uno strumento univoco di calcolo per tutte le regioni.

### Linee di indirizzo e raccomandazioni

Una parte importante della discussione si è focalizzata sulle linee di indirizzo e sulle raccomandazioni sviluppate a livello regionale, sulla loro natura e sul ruolo dell'AIFA e delle regioni nella loro produzione.

In generale, è emerso che a oggi sono uno strumento di uso consolidato per la governance regionale. Esse hanno lo scopo di indirizzare il comportamento prescrittivo, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, per favorire al contempo appropriatezza clinica e sostenibilità economica. Quest'ultimo

punto, in particolare, è ottenuto attraverso raccomandazioni di utilizzo, a parità di evidenze, efficacia e sicurezza, del farmaco con il rapporto di costo-efficacia migliore. A tal proposito, è emerso dalla discussione che, nonostante ci sia un generale consenso nell'ottimizzare l'utilizzo delle risorse, anche attraverso l'impiego dei farmaci con brevetto scaduto, alcuni casi di linee d'indirizzo/raccomandazioni regionali sembrano essere *cost-driven*: anche se non supportate da un solido razionale scientifico condiviso, consigliano l'utilizzo del farmaco di costo minore. Per evitare tale discrepanza, il GdL raccomanda innanzitutto che sia l'AIFA a definire indirizzi prescrittivi a livello nazionale sulla base delle evidenze, dei costi e del valore dei farmaci, con il coinvolgimento delle Società Scientifiche e delle Associazioni dei pazienti.

Inoltre, il dibattito sulle ricadute economiche di tali indirizzi prescrittivi ha portato a individuare due diversi scenari.

Nel caso in cui l'AIFA attuasse a livello centrale un progressivo allineamento dei prezzi/costi terapia dei farmaci che, a parità di indicazioni, presentano lo stesso livello di evidenza scientifica nelle Linee Guida nazionali-internazionali e di valutazioni JCA, potrebbe ridursi la necessità di raccomandazioni regionali che promuovono l'utilizzo del farmaco di costo minore tra le alternative. Tale approccio potrebbe applicarsi sia ai farmaci maturi che a quelli più recenti, lasciando alle regioni la possibilità di indirizzare la scelta nei confronti di prodotti che presentano un costo terapia più elevato, nel caso in cui tali farmaci riducano i costi organizzativi. Se ciò non fosse possibile, sarebbe comunque necessario mantenere lo scenario attuale, in cui le regioni applicano la loro azione di governo, favorendo, quando possibile, l'utilizzo delle terapie di costo minore, condizione indispensabile per la sostenibilità del sistema.

### Schede informative HTA

Anche per le schede HTA, il GdL ha ritenuto utile che sia l'AIFA a produrle, prendendo spunto dal JCA e integrandole con i domini non coperti dal JCA (impatto economico e organizzativo). Tali schede potrebbero essere prodotte a conclusione della negoziazione P&R e rese disponibili il prima possibile per le regioni. Lo spostamento, in generale, di molte azioni a livello centrale farebbe guadagnare alle regioni tempo e risorse che a oggi sono impiegati nelle fasi di rivalutazione regionale.

Prendendo spunto dall'esito del GdL 4 della sesta edizione dei Seminari di Mogliano (2023) (12), sono state analizzate alcune informazioni che l'AIFA potrebbe trasmettere con anticipo alle regioni, indicandone in modo più specifico le tempistiche, come riportato nella Tabella 2.

### Conclusioni

Il presente contributo ha analizzato lo stato attuale di strumenti adottati nelle regioni per governare il comportamento prescrittivo e la spesa in Italia e illustra un set di suggerimenti/raccomandazioni emersi nell'ambito di un GdL che ha visto il coinvolgimento di soggetti istituzionali (AIFA, regioni e aziende sanitarie), ricercatori e stakeholder di riferimento (imprese farmaceutiche, clinici, Associazioni dei pazienti).

**TABELLA 2** - Proposta di documentazione informativa e tempistiche di trasmissione tra AIFA e regioni

|                                                                                                              |                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Documento informativo di una specifica procedura prezzo e rimborso                                           | Tempo di rilascio                                                                               |
| La valutazione sull’innovatività                                                                             | Appena conclusa la valutazione scientifica, con esito accettato dal produttore                  |
| Le alternative terapeutiche considerate (comparatori) e i relativi dosaggi/consumi                           | Idem                                                                                            |
| I giudizi su <i>unmet need</i> , valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove, estesi a tutti i farmaci | Idem                                                                                            |
| La dimensione della popolazione target                                                                       | Idem                                                                                            |
| L’impatto sulla spesa farmaceutica (e sanitaria, quando nota) a carico del SSN                               | Al momento del perfezionamento dell’accordo negoziale o, al più tardi, all’approvazione del CDA |
| La scheda registro monitoraggio                                                                              | Appena disponibile la versione definitiva                                                       |

La tempistica di rilascio del documento andrà comunque rivalutata alla luce della nuova governance AIFA e della CSE: realisticamente si può ipotizzare un anticipo delle attività regionali inerenti all’accesso di circa 2 mesi rispetto alla pubblicazione in GU della Determina di P&R.

Il tema è molto rilevante nel dibattito attuale sulla politica del farmaco in quanto, da una parte, un contesto nazionale in cui la crescita della spesa supera le risorse stanziare impone azioni di governo dell’assistenza farmaceutica delle regioni e, dall’altra, la disomogenea applicazione di tali strumenti rischia di generare iniquità nell’accesso ai farmaci.

Il GdL ha analizzato diversi strumenti oggi utilizzati, da quelli atti al monitoraggio dell’appropriatezza prescrittiva (PDTA, Registri AIFA e PT, flussi amministrativi) alle linee d’indirizzo/raccomandazioni, fino alle schede HTA, relative all’ingresso dei nuovi farmaci. In termini generali il GdL auspica una valorizzazione degli strumenti già in uso, raccomandando l’istituzione di un osservatorio delle politiche regionali, che ne permetta la mappatura e una sistematica condivisione.

In tema di strumenti di monitoraggio dell’appropriatezza, il GdL raccomanda che siano maggiormente implementati gli indicatori farmaceutici all’interno dei PDTA e che siano mantenuti e ottimizzati i Registri AIFA, i piani terapeutici e le schede prescrittive. Rispetto alle schede prescrittive adottate dall’AIFA contestualmente all’allargamento della prescrizione alla Medicina Generale, si auspica che, dopo un primo momento in cui possono risultare utili ai fini informativi/formativi, possano essere eliminate. Viene inoltre auspicato lo sviluppo a livello centrale di algoritmi da poter applicare ai flussi amministrativi a livello regionale, per misurare l’appropriatezza prescrittiva. Riguardo alle raccomandazioni e alle linee d’indirizzo, inoltre, propone che siano elaborate a livello centrale, sulla base delle evidenze disponibili e condivise con tutti gli stakeholder, individuando nella politica di allineamento progressivo dei prezzi attuata dall’AIFA per le

diverse opzioni terapeutiche a parità di evidenze e condizioni una possibile alternativa alle raccomandazioni *cost-driven* fatte dalle regioni. Infine, in tema dell’accesso dei nuovi farmaci sul mercato, raccomanda una rapida condivisione delle schede informative di HTA da parte dell’AIFA alle regioni, per poter velocizzare l’accesso al farmaco per i pazienti, riducendo i tempi oggi dedicati dalle regioni alla valutazione dei nuovi farmaci.

L’auspicio è che il quadro qui presentato e i suggerimenti/raccomandazioni rappresentino un utile spunto di riflessione nei luoghi istituzionali preposti di confronto stato-regioni (Conferenza stato-regioni) e di decisione legislativa ed esecutiva in ambito politico nazionale (Parlamento, Governo) e regionale (Consigli regionali).

**Acknowledgements**

Gli autori desiderano ringraziare tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo: Francesco Alberini (Otsuka), Mattia Altini (Regione Emilia-Romagna), Emanuela Arcangeli (Amarin), Francesco Attanasio (Regione Toscana), Roberto Banfi (già CPR AIFA, Lega Italiana Fibrosi Cistica), Silvia Bosi (UCB), Ovidio Brignoli (SIMG), Francesca Caprari (Alexion), Filippo Casale (Roche), Francesca Ceccotti (Organon), Francesco Crescente (Daiichi Sankyo), Elisa Crovato (Chiesi Farmaceutici), Danilo De Spirito (Bayer), Francesco Dentali (Presidente FADOI), Antonio Di Fiore (Ipsen), Stefano Fagnani (Planning Congressi), Viviana Gatti (Lundbeck), Marcello Girardini (Pierre Fabre), Filippo Lotito (Grunenthal), Marcello Migliorati (Beigene), Mario Napoli (Menarini), Stefano Palcic (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina), Gianni Pampaloni (Eli Lilly), Domenico Pancrazzi (Jazz Pharmaceuticals), Francesco Pavone (Biogen), Patrizia Ponzi (Boehringer Ingelheim), Emanuele Pria (Gilead), Stefania Pulimeno (Teva), Francesca Randon (Novartis), Paola Rossi (Regione Friuli-Venezia Giulia), Ahmed Shannah (Daiichi Sankyo), Alessandra Sinibaldi (Galapagos), Federico Spandonaro (Crea Sanità, Università degli studi di Roma “Tor Vergata”), Flavio Spezia (Almirall), Cristian Stefenoni (Pfizer), Claudia Vescovi (AbbVie).

**Disclosures**

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

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

**Data availability statement:** Data supporting this paper are available upon reasonable request

**Bibliografia**

1. IQVIA Institute for Human Data Science. Global Use of Medicines: Outlook to 2028, January 2024. [Online](#) (Accessed October 2024)
2. Legge n. 213 del 30 dicembre 2023 (c.d. Bilancio di previsione dello Stato per l’anno finanziario 2024). [Online](#) (Accessed October 2024)
3. 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. [CrossRef](#)

4. Bortolami A, Jommi C, Bresciani F, Piccoli L, Sangiorgi E, Scroccaro G. Prontuari Terapeutici Regionali in Italia: stato dell'arte e prospettive future. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11:68-74. [PubMed](#)
5. Medaglia M, Buzzetti G, Cossolo M, Deambrosio P, Scroccaro G. Il futuro delle forme di distribuzione dei farmaci in regime di Servizio Sanitario Nazionale. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11:17-21. [PubMed](#)
6. Kanavos P, Casasnovas G.L. «Is budget capping a successful macro policy to control drug expenditure? the Spanish experience», *The health policy papers collection*, 2020. [Online](#) (Accessed October 2024)
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 PubMed](#)
8. McDowell RD, Bennett K, Moriarty F, Clarke S, Barry M, Fahy T. Prescriber Variation in Relation to Prescribing Trends within the Preferred Drugs Initiative in Ireland (2012-2015): An Interrupted Time-Series Study Using Latent Curve Models. *Med Decis Making.* 2019;39(3):278-293. [CrossRef PubMed](#)
9. Smith A, Barry M. Combining health technology assessment and health technology management to deliver cost-effective prescribing and cost containment - the Irish experience. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):431-436. [Cross-Ref PubMed](#)
10. Flavin BM, Nishida LM, Karbowicz SH, Renner ME, Leonard RJ. Measuring economic impact of applying daily average consumption limits. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(2):159-164. [CrossRef PubMed](#)
11. Sant'Anna, Scuola superiore universitaria Pisa. Il network delle regioni nella valutazione della performance in sanità. [Online](#) (Accessed October 2024)
12. Scroccaro, G., Caprari, F., Spandonaro, F. Condivisione dell'assessment da Aifa a Regioni: ricadute sui tempi di accesso. *Politiche sanitarie* 2024; 25 (2): 29-35 [CrossRef](#)
13. Sen, B., Blackburn, J., Morrissey, M., Becker, D., Kilgore, M., Caldwell, C., & Menachemi, N. Can increases in CHIP copayments reduce program expenditures on prescription drugs?. *Medicare & Medicaid research review*, 4(2), mmrr2014.004.02.a03. [CrossRef](#)
14. Ding, L., & Wu, J. The Impact of China's National Essential Medicine Policy and Its Implications for Urban Outpatients: A Multivariate Difference-in-Differences Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 20(3), 412–419. [CrossRef](#)
15. Munshi KD, Mager D, Ward KM, Mischel B, Henderson RR. The Effect of Florida Medicaid's State-Mandated Formulary Provision on Prescription Drug Use and Health Plan Costs in a Medicaid Managed Care Plan. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(2):124-131. [CrossRef PubMed](#)
16. García-Gómez P, Mora T, Puig-Junoy J. Does €1 Per Prescription Make a Difference? Impact of a Capped Low-Intensity Pharmaceutical Co-Payment. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018;16(3):407-414. [CrossRef PubMed](#)
17. Casanova-Juanes, J., Mestre-Ferrandiz, J., & Espín-Balbino, J. Competition in the off-patent medicine market in Spain: The national reference pricing system versus the regional system of tendering for outpatient prescription medicines in Andalusia. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 2018; 122(12), 1310–1315. [CrossRef](#)

# Analisi di costo-efficacia di Brentuximab Vedotin + CHP in pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Chiara Bini<sup>2</sup>, Laura Fioravanti<sup>3</sup>, Silvia Ripoli<sup>3</sup>, Paolo Morelli<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences – DISFARM, University of Milan, Milan - Italy

<sup>2</sup>Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome “Tor Vergata”, Rome - Italy

<sup>3</sup>Patient Value & Access Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

<sup>4</sup>Medical Department, Takeda Italia S.p.A., Rome - Italy

## Cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin plus chemotherapy as frontline treatment of systemic anaplastic large cell lymphoma in Italy

**Objective:** Systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) is a rare and severe non-Hodgkin lymphoma. Despite its clinical relevance, the aetiology of this disease is unknown, not allowing the patient to prevent and counteract it. This study investigates the cost-effectiveness of Brentuximab Vedotin (BV) in combination with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) for the front-line treatment of patients with sALCL in Italy.

**Methods:** The analysis was conducted from the perspective of the National Health Service using a three-state partitioned survival model with cycles lasting 21 days and a lifetime time horizon. The survival curves were taken from three-year follow-up data of ECHELON-2 trial. Costs were obtained from published literature and national tariffs. For all drugs, ex-factory prices net of the mandatory reductions required by law were considered.

**Results:** Compared with CHOP, BV in combination with CHP was associated with an increase of € 46,349 total costs, 2.3 life years and 1.8 quality-adjusted life-years (QALYs) respectively. The incremental cost-utility ratios (ICUR) were estimated equal to € 25,367/QALY compared with CHOP, resulting below the value of € 41,411/QALY for severe diseases in Italy.

**Conclusions:** Based on data from 3 years of follow-up from the ECHELON-2 trial, BV in combination with CHP is estimated a cost-effective option versus CHOP for the front-line treatment of sALCL in Italy. Data from 5-year from the ECHELON-2 trial confirmed the advantage in terms of PFS and OS. The analysis also suggested that treatment with BV+CHP may be cost-effective compared with CHOEP.

**Keywords:** Brentuximab Vedotin, Cost-effectiveness analysis, Economic evaluation, sALCL, Systemic anaplastic large cell lymphoma

## Introduzione

Il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL) rappresenta una forma rara, severa e aggressiva di linfoma non-Hodgkin (LNH) e risulta caratterizzato da una crescita eccessiva di globuli bianchi che interessa i linfociti T. L'espressione dell'antigene specifico CD30+ è una delle caratteristiche dell'ALCL; la diagnosi di linfoma viene completata attraverso esami diagnostici specifici (1).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) definisce quattro differenti tipi di ALCL: linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico positivo per la chinasi dei linfomi ALK (sALCL ALK+), linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico ALK negativo (sALCL ALK-), linfoma anaplastico cutaneo primitivo a grandi cellule (pcALCL) e linfoma associato a protesi mammarie (Breast Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma, BIA-ALCL) (2). Il sALCL ALK+ è più comune nei bambini e nei giovani adulti e risulta caratterizzato da un tasso di sopravvivenza del 70-90% a 5 anni, a differenza del sALCL ALK-, connotato da una maggiore prevalenza negli individui con un'età maggiore di 40 anni e a cui è associato un tasso di sopravvivenza del 40-60% a 5 anni (3). Tra tutti i linfomi non-Hodgkin, il sALCL ha un'occorrenza pari al 3% nell'adulto e pari al 10-20% nell'età pediatrica (3). Complessivamente, il sALCL è un linfoma maligno aggressivo e potenzialmente letale con una sopravvivenza globale a 5 anni che varia dal 23% al 50% per i gruppi di pazienti a più alto rischio (4). In

Received: September 17, 2024

Accepted: March 24, 2025

Published online: April 30, 2025

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Chiara Bini

email: [chiara.bini@uniroma2.it](mailto:chiara.bini@uniroma2.it)



Global & Regional Health Technology Assessment - ISSN 2283-5733 - [www.aboutscience.eu/grhta](http://www.aboutscience.eu/grhta)

© 2025 The Authors. This article is published by AboutScience and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutscience.eu](http://www.aboutscience.eu)

media, i pazienti con sALCL ALK+ hanno risultati migliori con il 60% di sopravvivenza libera da fallimento (Failure-Free Survival, FFS) a 5 anni (vs 36% dei pazienti con ALK-,  $p = 0,015$ ) e il 70% di OS a 5 anni (vs 49% dei pazienti con ALK-,  $p = 0,016$ ) (4). Invece, nei pazienti con score di rischio più elevato (International Prognostic Index, IPI,  $> 2$ ), la FFS a 5 anni è del 23-25% e l'OS a 5 anni è del 23-33% (4).

A oggi, le terapie di prima linea impiegate per il trattamento del sALCL sono i trattamenti chemioterapici CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) e CHOEP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, etoposide e prednisone) e la combinazione di Brentuximab Vedotin (BV) con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (CHP) (5). A settembre 2021 il BV, designato farmaco orfano nel gennaio 2012 da parte dell'EMA (6), ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio con regime di rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento di pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (7). Tale decisione si è basata sulla valutazione dello studio clinico di fase 3 ECHELON-2, al follow-up a 3 anni, condotto su pazienti con linfoma a cellule T periferico CD30+ non precedentemente trattati, incluso il sottotipo sALCL (8), al fine di valutare l'efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP. Tale studio ha dimostrato come ai pazienti trattati con BV+CHP risulti associata una riduzione del rischio di progressione o morte per qualsiasi causa (endpoint primario dello studio clinico valutato con revisione centrale indipendente in cieco) pari al 41% (Hazard Ratio [HR] Progression Free Survival [PFS] = 0,59; IC 95%: 0,42-0,84%,  $p = 0,0031$ ) rispetto ai pazienti trattati con CHOP (8).

All'ultimo follow-up a 5 anni (5), nel sottogruppo dei pazienti con sALCL, che rappresentavano il 70% dei pazienti arruolati, è stato dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS: 60,6% (IC 95%: 49,5-69,9%) per BV+CHP rispetto al 48,4% (IC 95%: 39,6-56,7%) per CHOP. Con riferimento alla curva di Overall Survival (OS), la stima a 5 anni è risultata pari al 75,8% (IC 95%: 68,2-81,9%) per BV+CHP e pari al 68,7% (IC 95%: 60,5-75,6%) per i pazienti trattati con CHOP. I corrispondenti HR sono pari a 0,55 (IC 95%: 0,39-0,79;  $p = 0,0009$ ) per la PFS e pari a 0,66 (IC 95%: 0,43-1,01,  $p = 0,0529$ ) per l'OS (5). Alla luce dei risultati dello studio ECHELON-2 (follow-up a 5 anni), le più recenti Linee Guida NCCN 2024 sono state aggiornate e riportano che l'attuale standard di terapia di prima linea per sALCL è BV+CHP (9). Anche in una *review* recentemente pubblicata sul trattamento dei PTCL, in accordo con le Linee Guida National Comprehensive Cancer Network (NCCN), viene chiaramente affermato che l'attuale standard di trattamento di prima linea per i pazienti affetti da sALCL, indipendentemente dalla positività dell'ALK, sia rappresentato dall'aggiunta di Brentuximab Vedotin alla chemioterapia con ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (BV+CHP) (10).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la costo-efficacia di BV in combinazione con CHP rispetto a CHOP in pazienti adulti con sALCL precedentemente non trattati secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Inoltre, dal momento che il trattamento con CHOEP risulta molto utilizzato nella pratica clinica nazionale per il

trattamento di pazienti adulti con sALCL, nonostante l'assenza di un confronto diretto con BV+CHP, si è tentato di stimare i costi e l'efficacia di CHOEP al fine di confrontarli con CHOP e con BV+CHP. L'analisi di costo-efficacia presentata di seguito è stata utilizzata ai fini della richiesta di estensione delle indicazioni di BV+CHP alla terapia di prima linea di sALCL nel 2021; tuttavia, al fine di fornire una valutazione economica più attuale rispetto a quella condotta nel 2021, i prezzi dei farmaci impiegati all'interno dell'analisi sono stati aggiornati secondo le informazioni disponibili fino al 31 dicembre 2023. Le altre risorse sanitarie considerate all'interno dell'analisi economica sono state valorizzate mediante i tariffari nazionali delle prestazioni ambulatoriali e delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti vigenti al momento della redazione di questo manoscritto (Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28-01-2013 (11)).

## Metodi

L'analisi è stata condotta attraverso l'impiego di un modello di sopravvivenza partizionato precedentemente pubblicato in letteratura e impiegato per la valutazione della costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP in pazienti con sALCL non precedentemente trattati nel Regno Unito (12).

Questa tipologia di modello è comunemente utilizzata in oncologia poiché permette di modellare l'appartenenza a ciascuno stato di salute direttamente mediante le curve di sopravvivenza (PFS e OS) riportate negli studi clinici ed è stata implementata in tutte le analisi di costo-efficacia condotte fino a oggi per il BV (13-15). Tale modello presenta, inoltre, il vantaggio di non dover sottostare a ipotesi più restrittive di norma presenti nei modelli markoviani, come, per esempio, la necessità di trasformare i dati osservati in probabilità di transizione.

In maniera conservativa, le curve di OS e PFS utilizzate all'interno del modello sono state ottenute dallo studio clinico ECHELON-2 con un follow-up a 3 anni.

La mortalità della popolazione generale è stata implementata attraverso le tavole di mortalità della popolazione residente in Italia (16).

La coorte teorica di pazienti adulti con sALCL, seguita secondo un orizzonte temporale *lifetime*, conserva le caratteristiche dei pazienti arruolati all'interno dello studio clinico ECHELON-2 (età media pari a 52 anni, BSA media pari a 1,87 m<sup>2</sup> e peso medio pari a 74,42 kg). Il modello simula il percorso terapeutico dei pazienti con sALCL registrandone gli outcome di efficacia e sicurezza e i costi diretti sanitari ad essi associati (17), quindi il costo dei trattamenti farmacologici, il costo relativo al monitoraggio della malattia, il costo di gestione degli eventi avversi e il costo associato alle cure di fine vita.

Le stime di utilità impiegate all'interno dell'analisi sono state ottenute dai dati dell'EQ-5D-3L somministrato ai pazienti arruolati nello studio clinico ECHELON-2.

Il modello economico ha restituito, per ciascuna opzione di trattamento analizzata, i costi diretti totali associati alla gestione e al trattamento dei pazienti, gli anni di vita (Life Years) e gli anni di vita aggiustati per la qualità (Quality Adjusted Life Years). Sono stati poi calcolati il rapporto di costo-efficacia incrementale (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER, costo per anno di vita guadagnato) e il rapporto

incrementale di costo-utilità (Incremental Cost-Utility Ratio, ICUR, costo per QALY guadagnato). Sia i costi, sia gli outcome sono stati scontati considerando un tasso di sconto pari al 3% annuo (18). Tenendo conto della rarità e della gravità della neoplasia oggetto di analisi, l'ICUR stimato è stato valutato considerando la soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato osservata a livello nazionale per le malattie severe pari a € 41.411 (19). Al fine di analizzare l'incertezza dei risultati ottenuti con l'analisi del caso base, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via (One-way Deterministic Sensitivity Analysis, DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (Probabilistic Sensitivity Analysis, PSA). La prima consente di valutare la sensibilità dei risultati ottenuti con l'analisi del caso base rispetto alla variazione di ciascun parametro di input, mentre la seconda valuta l'effetto congiunto dell'incertezza associata ai parametri a cui viene assegnata una distribuzione teorica di probabilità (Tab. A.5 in Allegato) sui risultati ottenuti con l'analisi del caso base. In particolare, attraverso la PSA viene attribuita una distribuzione probabilistica a ciascun parametro del modello; in questo modo, ciascun parametro potrà variare, contemporaneamente agli altri, in relazione a quella determinata distribuzione probabilistica. I QALY e i costi risultanti da ciascuna simulazione vengono registrati e mostrati attraverso il piano di costo-efficacia (20,21). La PSA consente inoltre di valutare la probabilità di costo-efficacia di ciascun trattamento in analisi con riferimento a una gamma di valori soglia di costo-efficacia. La probabilità di costo-efficacia rispetto a ciascun valore soglia viene rappresentata attraverso la curva di accettabilità di costo-efficacia (21,22).

Con riferimento all'analisi secondaria circa il confronto di CHOEP con BV+CHP, dal momento che non risultano presenti

studi di confronto diretto con BV+CHP, al fine di stimare il beneficio clinico incrementale di BV+CHP rispetto a CHOEP è stata condotta un'analisi di confronto indiretto (*Indirect Treatment Comparison*, ITC) utilizzando CHOP come collegamento terapeutico.

### Struttura del modello di sopravvivenza partizionato

Il modello, riportato nella Figura 1, comprende tre differenti stati di salute mutualmente esclusivi: sopravvivenza libera da progressione (PFS), progressione di malattia (Progressed Disease, PD) e morte. La quota di pazienti che nel tempo risulta nello stato di PFS (definita sulla base dell'endpoint primario dello studio clinico ECHELON-2 (8)) è stata stimata direttamente mediante la curva di PFS, mentre la percentuale di pazienti nello stato di PD è stata ottenuta come differenza tra le curve di OS e PFS.

Coerentemente con lo schema posologico adottato all'interno dello studio clinico ECHELON-2, la durata dei cicli del modello risulta pari a 21 giorni. Il modello tiene conto, inoltre, della correzione "half-cycle" per i costi e per gli outcome (23).

### Confronto indiretto tra BV+CHP e CHOEP

Al fine di identificare le evidenze circa il trattamento con CHOEP nella popolazione con sALCL non trattata, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (RSL), ma le evidenze sono risultate limitate o di scarsa qualità (24,25). In particolare, due studi emersi dalla RSL facevano riferimento esclusivamente a pazienti con sALCL ALK+ e includevano pazienti con qualsiasi punteggio dell'indice prognostico internazionale (IPI), mentre lo studio ECHELON-2 includeva la popolazione sALCL ALK+ con punteggio di IPI  $\geq 2$ . Dal

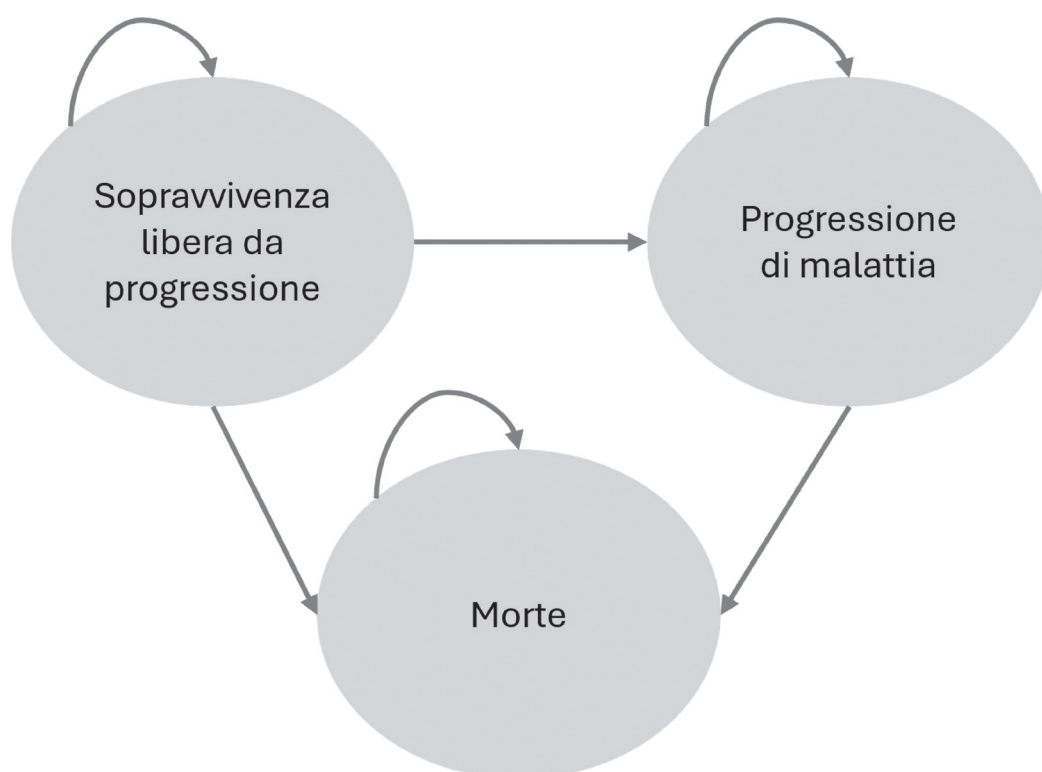


**FIGURA 1** - Struttura del modello.

momento che le popolazioni arruolate negli studi emersi dalla RSL sono risultate incomparabili con i dati dello studio clinico ECHELON-2 (8) non è stato possibile utilizzarle nell'ambito dell'analisi ITC.

In assenza di evidenze specifiche per la popolazione sALCL, l'analisi ITC è stata effettuata considerando le evidenze che hanno confrontato CHOEP con CHOP per l'intera popolazione di pazienti con linfoma periferico a cellule T, ipotizzando che i risultati potessero essere applicabili alla popolazione sALCL. È stata condotta una *network meta-analysis* (NMA) (26) testando sia il modello a effetti fissi, sia il modello a effetti casuali. Il modello economico è stato implementato mediante gli *hazard ratios* (HRs) stimati dal modello a effetti casuali (HR di CHOEP vs CHOP per la PFS pari a 1,42; HR di CHOEP vs CHOP per l'OS pari a 1,18) in considerazione dell'eterogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nella NMA; gli HR stimati dal modello a effetti fissi (HR di CHOEP vs CHOP per la PFS pari a 1,94; HR di CHOEP vs CHOP per l'OS pari a 1,37) sono stati testati nella DSA.

### **Modellizzazione dei dati di efficacia nel lungo periodo**

La modellizzazione delle curve di PFS e OS di BV+CHP e CHOP oltre l'orizzonte temporale dello studio clinico è stata effettuata in linea con quanto riportato all'interno del modello economico sviluppato nel Regno Unito.

La modellizzazione delle curve di OS e PFS è stata effettuata adottando un approccio di modellizzazione congiunto, dunque adattando una singola curva parametrica a entrambi i bracci di trattamento con un fattore di aggiustamento (coefficiente) per tenere conto dell'effetto del trattamento.

La bontà di adattamento delle curve parametriche è stata valutata dall'unità di supporto alle decisioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (27), mentre la plausibilità clinica è stata valutata dal comitato consultivo costituito a supporto dello sviluppo del modello economico nel Regno Unito e composto da sei clinici e quattro economisti sanitari. La distribuzione a cui è risultato associato il miglior adattamento statistico (valori minori di AIC e BIC) è stata la distribuzione gamma generalizzata. Tutte le estrapolazioni parametriche sono state inoltre sottoposte all'attenzione del comitato consultivo, il quale ha suggerito che la distribuzione gamma generalizzata fosse quella in grado di riflettere maggiormente gli esiti a lungo termine per entrambe le curve (PFS e OS); ai fini dell'analisi, per entrambi i bracci di trattamento, l'estrapolazione lifetime delle curve di PFS e OS è stata dunque effettuata utilizzando la distribuzione gamma generalizzata. Le curve di sopravvivenza estrapolate incorporano la mortalità della popolazione generale (derivata dalle tavole di mortalità della popolazione generale fornite dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) con riferimento all'anno 2022 (16)). Nel lungo termine, in linea con quanto suggerito dal comitato consultivo costituito a supporto del modello sviluppato nel Regno Unito, il rischio di morte per sesso ed età della popolazione generale è stato aggiustato mediante un tasso di mortalità standardizzato pari a 1,21, al fine di riflettere, così come suggerito dal comitato consultivo, la riduzione dell'aspettativa di vita associata a un aumento dei tassi di tossicità cardiaca e del rischio di tumori maligni primari e

secondari per i pazienti che sono in remissione a lungo termine a seguito di un sALCL rispetto alla popolazione generale.

### **Eventi avversi**

La frequenza degli eventi avversi è stata ricavata dallo studio clinico di riferimento ECHELON-2 (8) e dallo studio di Wunderlich et al. del 2003 (28). Sono stati considerati gli eventi di grado 3-4 che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti, a eccezione della diarrea di grado 1-2, identificata di interesse clinico da parte dei clinici coinvolti nell'analisi. La frequenza degli eventi avversi, per BV+CHP e CHOP, è stata valutata all'interno dello studio clinico ECHELON-2 dal giorno 1 alla visita a fine trattamento o 30 giorni dopo la fine del trattamento, secondo l'evento avvenuto prima. Dal momento che, successivamente a questo evento, i pazienti non risultavano più in trattamento, gli eventi avversi non sono stati estrapolati oltre questo periodo ed è stato assunto che tutti i costi e i QALY persi associati agli eventi avversi si siano verificati nel primo ciclo del modello. Nella Tabella A.1 in Allegato sono riportati il numero medio di eventi avversi e la durata media di ciascun evento avverso per paziente espressa in giorni. I dati riferiti a CHOEP sono stati assunti pari a quelli emersi per CHOP, a eccezione di quegli eventi disponibili negli studi di CHOEP. In particolare, lo studio di Wunderlich et al. 2003 (28) è stato impiegato al fine di ottenere la frequenza degli eventi avversi anemia, leucopenia e trombocitopenia per il trattamento con CHOEP, considerando le stime emerse per i pazienti con età  $\leq 60$  anni.

### **Terapie di consolidamento e linee di trattamento successive**

Dopo almeno 6 cicli di trattamento con BV+CHP, CHOP o CHOEP i pazienti, in accordo con le attuali Linee Guida e review (9,10), possono ricevere una terapia di consolidamento mediante un trapianto di cellule staminali autologo o mediante radioterapia. La proporzione di pazienti che si sottopone a tali terapie è stata considerata osservando lo studio clinico ECHELON-2 (8) per BV+CHP e CHOP, mentre, per CHOEP, sono state assunte le stesse proporzioni riscontrate per CHOP. Nella popolazione sALCL, 37 pazienti (23%) nel braccio BV+CHP e 20 pazienti (13%) nel braccio CHOP hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali autologo come terapia di consolidamento. La proporzione di pazienti che all'interno dello studio clinico ECHELON-2 ha ricevuto una terapia di consolidamento con radioterapia è risultata pari al 9% e al 3% rispettivamente nel braccio BV+CHP e nel braccio CHOP.

Successivamente alla progressione della malattia, i pazienti trattati in prima linea con BV+CHP potranno ricevere, mediamente, un numero di linee di terapia di salvataggio pari a 1,6, mentre i pazienti trattati in prima linea con CHOP o CHOEP potranno ricevere un trattamento successivo solamente con BV (8,23 cicli (13)). Adattando il dato proveniente dallo studio clinico ECHELON-2 alla realtà italiana, in base al parere dei clinici esperti a livello nazionale e coinvolti nello sviluppo del modello economico, è stato assunto che mediamente il 59% dei pazienti trattati con CHOP, che nello studio aveva richiesto una terapia successiva, sia trattato con BV. Inoltre, è stato assunto che, mediamente, il 22% dei

pazienti trattati con BV+CHP, che nello studio aveva richiesto una terapia successiva, sia trattato con i regimi polichemio-terapici oggi disponibili in Italia. La proporzione di pazienti trattata in prima linea con CHOEP che dopo progressione risulta trattata con BV è stata assunta pari alla quota emersa per il trattamento con CHOP. La proporzione di pazienti che ha ricevuto un trapianto di cellule staminali successivo è stata stimata, per entrambi i bracci di trattamento, mediante lo studio clinico ECHELON-2; tali quote sono risultate pari al 23% e al 25% rispettivamente per il braccio BV+CHP e per il braccio CHOP. Il modello considera che il 62,96% dei pazienti trapiantati effettua un trapianto di cellule staminali autologo, mentre il 37,04% dei pazienti effettua un trapianto di cellule staminali allogenico (come da studio clinico ECHELON-2). Per la terapia con CHOEP sono state assunte le stesse proporzioni di pazienti considerate per il trattamento con CHOP, sia con riferimento al trapianto di cellule staminali (come terapia di consolidamento successiva) sia con riferimento alla radioterapia.

**Valori di utilità per stato di salute**

Le misure di utilità utilizzate in questa analisi provengono dai dati dell'EuroQol-5 Dimension-3 Level (EQ-5D-3L) somministrato ai pazienti arruolati nello studio clinico ECHELON-2 (14). I dati EQ-5D-3L sono stati raccolti fino alla morte del paziente o alla chiusura dello studio, secondo l'evento che si è verificato per primo. Le utilità sono state stimate in corrispondenza di ciascuno stato di salute (Tab. 1). Secondo i clinici coinvolti nell'analisi economica sviluppata nel Regno Unito, la neuropatia periferica avrebbe un impatto maggiore sulla qualità della vita correlata alla salute dei pazienti (29). Nel modello è stato dunque considerato un decremento di utilità separato per la neuropatia periferica, considerando una durata media dell'evento avverso per paziente dallo studio clinico ECHELON-2 pari a 4,34 e a 3,65 giorni rispettivamente per BV+CHP e CHOP. Per i pazienti in trattamento con CHOEP è stato assunto lo stesso numero di giorni emerso per i pazienti in trattamento con CHOP. Nella Tabella 1 sono riportati le utilità e i decrementi di utilità considerati nell'analisi.

**Dati di consumo di risorse e di costo**

Il modello tiene conto dei costi di acquisizione e somministrazione dei trattamenti farmacologici, del costo di acquisizione e somministrazione delle chemioterapie di salvataggio, del costo associato al monitoraggio del

trattamento e della malattia, del costo associato alla gestione degli eventi avversi e del costo di fine vita. Il costo di acquisizione associato a ciascun trattamento di prima linea è stato stimato considerando i prezzi ex-factory al netto delle due riduzioni obbligatorie di legge (5%+5%) e la posologia, il numero medio di cicli di trattamento, il peso medio (74,4 kg) e la BSA media (1,87 m<sup>2</sup>) riportati nello studio clinico ECHELON-2 (Tab. 2).

Per il costo dell'infusione 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 (30). Per la prima linea di trattamento è stata inoltre considerata la somministrazione di tre farmaci concomitanti per la profilassi (Filgrastim, Levofloxacin e Aciclovir); tali trattamenti sono stati considerati per entrambi i bracci di trattamento per il 100% dei pazienti in trattamento con BV+CHP, per il 50% dei pazienti in trattamento con CHOP e per il 75% dei pazienti in trattamento con CHOEP (opinione di esperti clinici a livello nazionale) (Tab. 2).

Il costo delle chemioterapie di salvataggio è stato stimato sulla base delle informazioni riportate nella Tabella A.2 in Allegato. Il costo associato al monitoraggio è stato calcolato considerando il costo sostenuto durante il trattamento (applicato come costo iniziale) e considerando i costi relativi ai successivi tre anni post-trattamento (applicato al numero di pazienti non in trattamento sopravvissuti in quegli anni). Nella fase di progressione della malattia, il costo di monitoraggio è stato applicato alla percentuale di pazienti in progressione di malattia in ciascun ciclo. I costi unitari delle risorse impiegate per il monitoraggio dei pazienti sono stati ottenuti dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (Tab. 3 ) (30). La valorizzazione della gestione degli eventi avversi di grado 3-4 è stata effettuata assumendo una gestione dell'evento avverso in ricovero ordinario; tali costi sono stati dunque stimati attraverso l'utilizzo del tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (11) e del rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero per l'anno 2018 (31) (Tab. 3). Per gli eventi avversi di grado 1-2 è stata assunta una gestione del paziente in regime ambulatoriale (30). Inoltre, per i pazienti che hanno sperimentato una neutropenia febbrile che non hanno effettuato una profilassi (0% dei pazienti nel braccio BV+CHP, 50% nel braccio CHOP e 25% nel braccio CHOEP), è stato considerato anche il costo della somministrazione del fattore di crescita pegfilgrastim.

**TABELLA 1** - Utilità e decrementi di utilità inclusi nell'analisi

|                                                              | Valore medio utilità | Fonte         |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|
| Malattia libera da progressione                              | 0,77                 | ECHELON-2 [8] |
| Progressione di malattia                                     | 0,64                 | ECHELON-2 [8] |
| <b>Decrementi o incrementi di utilità</b>                    |                      |               |
| Terapia di consolidamento con trapianto di cellule staminali | 0,05                 | ECHELON-2 [8] |
| Eventi avversi                                               | -0,031               | ECHELON-2 [8] |
| Neuropatia periferica                                        | -0,330               | ECHELON-2 [8] |



**TABELLA 2** - Modalità di somministrazione e costi di acquisizione dei trattamenti di prima linea e concomitanti

| Regime terapeutico di prima linea                                                             | Farmaco             | Posologia e durata del trattamento                                                                                        | Costo per ciclo | Fonte                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------|
| BV                                                                                            | Brentuximab Vedotin | 1,8 mg/kg/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli | € 8.058,50      | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
| CHP                                                                                           | Ciclofosfamide      | 750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli | € 15,54         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Doxorubicina        | 50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli  | € 63,25         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Prednisone          | 100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 6,2 cicli                                    | € 4,88          | Prezzo: Farmadati; posologia: ECHELON-2                         |
| CHOP                                                                                          | Ciclofosfamide      | 750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli | € 15,54         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Doxorubicina        | 50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli  | € 63,25         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Prednisone          | 100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli                                    | € 4,88          | Prezzo: Farmadati; posologia: ECHELON-2                         |
|                                                                                               | Vincristina         | 1,4 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli | € 13,39         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
| CHOEP                                                                                         | Ciclofosfamide      | 750 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli | € 15,54         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Doxorubicina        | 50 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli  | € 63,25         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Prednisone          | 100 mg/giorno per via orale 5 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli                                    | € 4,88          | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
|                                                                                               | Etoposide           | 100 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa 3 giorni per ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli       | € 39,94         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: Wöhrer et al. 2004 [39] |
|                                                                                               | Vincristina         | 1,4 mg/m2/giorno somministrati come infusione endovenosa il primo giorno di ogni ciclo (ciclo da 21 giorni) per 5,8 cicli | € 13,39         | Prezzo: Lista AIFA classe H; posologia: ECHELON-2               |
| Trattamenti concomitanti                                                                      |                     | Posologia e durata del trattamento                                                                                        | Costo per ciclo | Fonte                                                           |
| Filgrastim                                                                                    |                     | 0,37 mg/giorno per 7 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)                                  | € 483,84        | Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP                               |
| Levofloxacin                                                                                  |                     | 500 mg/giorno per 7 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)                                   | € 5,82          | Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP                               |
| Aciclovir                                                                                     |                     | 400 mg/giorno per 14 giorni per ciclo (6,2 cicli per BV+CHP, 5,8 cicli per CHOP e CHOEP)                                  | € 6,74          | Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP                               |
| Trattamenti per i pazienti non sottoposti a profilassi e che manifestano neutropenia febbrile |                     | Posologia                                                                                                                 | Costo per ciclo | Fonte                                                           |
| Pegfilgrastim                                                                                 |                     | 6 mg in concomitanza con il verificarsi della neutropenia febbrile                                                        | € 54,85         | Prezzo: Farmadati; Posologia: RCP                               |

**TABELLA 3** - Costi unitari delle risorse impiegate per il monitoraggio, degli eventi avversi e delle terapie di consolidamento e successive

| <b>Monitoraggio</b>                           | <b>Costo unitario</b> | <b>Fonte</b>                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tomografia computerizzata                     | € 77,87               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Media dei codici: 87.03.7; 87.41; 88.01.1; 88.01.3 [30]                                                |
| Tomografia a emissione di positroni (PET)     | € 1.071,65            | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 92.18.6 [30]                                                                                    |
| Visita generale                               | € 20,66               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 89.7 [30]                                                                                       |
| Emocromo completo                             | € 5,75                | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 90.62.2; 91.49.2 [30]                                                                |
| Biochimica clinica                            | € 14,26               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.28.1; 90.14.1; 90.14.2; 90.14.3; 90.16.3 [30]                            |
| Biopsia del midollo osseo                     | € 48,86               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 41.31 [30]                                                                                      |
| Urea ed elettroliti                           | € 13,23               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.44.1; 90.13.4; 90.10.2 [30]                                              |
| Test di funzionalità epatica                  | € 17,87               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Somma dei codici: 91.49.2; 90.04.5; 90.09.2; 90.05.1; 90.23.5; 90.05.5; 90.10.4; 90.25.5; 90.29.2 [30] |
| <b>Eventi avversi</b>                         | <b>Costo unitario</b> | <b>Fonte</b>                                                                                                                                                                             |
| Neutropenia                                   | € 1.676,00            | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]                                                                                                    |
| Neutropenia febbrile                          | € 1.676,00            | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]                                                                                                    |
| Anemia                                        | € 1.676,00            | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 395 [11]                                                                                                    |
| Leucopenia                                    | € 2.330,51            | Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 398-399 [11]                         |
| Trombocitopenia                               | € 5.001,64            | Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 403-404 [11]                         |
| Polmonite                                     | € 3.194,57            | Costo ponderato considerando le dimissioni dei ricoveri ordinari con durata di degenza > 1 giorno e entro soglia (Rapporto SDO 2018 [31]) per i DRG 089-090 [11]                         |
| Diarrea                                       | € 20,66               | Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Codice 89.7 [30]                                                                                       |
| <b>Terapie di consolidamento e successive</b> | <b>Costo unitario</b> | <b>Fonte</b>                                                                                                                                                                             |
| Trapianto autologo                            | € 59.806              | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 481 [11]                                                                                                    |
| Trapianto allogenico                          | € 59.806              | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 481 [11]                                                                                                    |
| Radioterapia                                  | € 1.471,00            | Tariffe nazionali delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti; DRG 409 [11]                                                                                                    |

I costi unitari del trapianto autologo e allogenico sono stati valorizzati mediante la tariffa nazionale associata al DRG 481 (Trapianto di midollo osseo), mentre il costo della radioterapia è stato valorizzato mediante la tariffa nazionale associata al DRG 409 (RADIOTERAPIA) e pari a € 1.471 (11) (Tab. 3). Il costo del trapianto autologo e della radioterapia come terapia di consolidamento è stato considerato come un costo one-off, quindi applicato una sola volta (a 6 mesi dall'inizio del trattamento, ciclo 9 del modello). Con riferimento alla

frequenza con cui i pazienti si sottopongono al monitoraggio della malattia, il modello tiene conto della frequenza delle risorse impiegate durante e dopo il trattamento. Le chemioterapie di salvataggio considerate nell'analisi con le rispettive posologie e quote di utilizzo sono riportate nella Tabella in Allegato (Tab. A.2). Il costo del trattamento con chemioterapia di salvataggio è stato moltiplicato per il numero medio di linee successive e applicato ai pazienti che, in corrispondenza di ciascun ciclo del modello, entravano nello stato di

progressione di malattia. Il costo di somministrazione associato alle chemioterapie di salvataggio è stato stimato assumendo il costo di un ricovero (tariffa associata al DRG 404 pari a € 1.823 (11)) per la prima somministrazione, mentre per le successive è stata considerata la tariffa nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale associata al codice 99.25 (30).

Le Linee Guida NCCN per la popolazione con linfoma periferico a cellule T (Peripheral T-cell lymphoma, PTCL) (32) specificano che i pazienti che ottengono una risposta completa o parziale alla terapia di salvataggio potrebbero essere presi in considerazione per il trapianto di cellule staminali; il modello ha dunque considerato, tra i costi di progressione della malattia, anche il costo del trapianto di cellule staminali autologo o allogenico successivo. Inoltre, la frequenza delle risorse impiegate per il monitoraggio della malattia è stata definita sulla base dello stato della malattia (malattia senza progressione, progressione della malattia) (Tab. A.3 in Allegato). Le frequenze associate al monitoraggio della malattia in fase pre-progressione sono state ottenute dallo studio clinico ECHELON-2, dalla submission TA478 (13) e dal protocollo di somministrazione di CHOP nel Regno Unito (33); la frequenza con cui i pazienti si sottopongono al monitoraggio in fase di progressione della malattia è stata assunta pari a quella presentata nella submission TA478 e uguale per BV+CHP, CHOP e CHOEP (Tab. A.3 in Allegato).

Il costo per le terapie di fine vita è stato calcolato valorizzando il ricorso alle ospedalizzazioni, alle residenze sanitarie assistite e all'assistenza domiciliare, secondo le assunzioni riportate in Allegato (Tab. A.4).

Analisi di sensibilità

Per valutare l'incertezza degli input utilizzati nel modello economico, sono state condotte una DSA e una PSA. In particolare, con riferimento alla PSA sono state condotte 5.000

simulazioni Monte Carlo; i parametri inclusi nella PSA e le distribuzioni probabilistiche impiegate sono riportati nella Tabella A.5 in Allegato. Per tutti i parametri provenienti dallo studio clinico ECHELON-2, è stata considerata la variabilità osservata all'interno dello studio clinico, mentre, per tutti gli altri parametri, è stata considerata una variabilità pari al 20% (34). Inoltre, dal momento che l'analisi del caso base si basa sui prezzi al netto degli sconti obbligatori di legge (5%+5%), è stata condotta un'analisi di scenario sul prezzo di Brentuximab Vedotin, al fine di valutare l'impatto degli accordi confidenziali sui risultati di costo-efficacia.

Risultati

Il modello ha stimato, per un paziente rappresentativo affetto da sALCL non precedentemente trattato in un orizzonte temporale lifetime, un incremento dei costi totali associato al trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP pari a € 46.349; tale incremento risulta principalmente attribuibile al costo di acquisizione di BV+CHP, il quale viene leggermente compensato dalla riduzione del costo associato al trattamento successivo con BV+CHP (-€ 13.507), del costo del trapianto autologo successivo (-€ 904), del costo relativo al monitoraggio (-€ 13) e dei costi di fine vita (-€ 199) (Tab. 4).

In termini di efficacia, il modello ha stimato un incremento dei LY e dei QALY associato al trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP rispettivamente pari a 2,3 LY e a 1,8 QALY. L'ICER e l'ICUR sono risultati rispettivamente pari a € 19.981/LY e a € 25.367/QALY.

Dal momento che le alternative terapeutiche incluse all'interno dell'analisi sono mutuamente esclusive e dal momento che il trattamento utilizzato per un gruppo di pazienti è indipendente, per ipotesi, dai trattamenti utilizzati negli altri gruppi, sono stati riportati anche i rapporti di costo-efficacia incrementale calcolati per ciascuna alternativa successiva, dal costo minore a quello più elevato (Tab. 5). In

TABELLA 4 - Risultati dell'analisi di costo-efficacia – BV+CHP vs CHOP

| Valori scontati (prospettiva SSN)                           | CHOP [A] | BV+CHP [B] | Differenza [Δ =B-A] | ICER/ICUR |
|-------------------------------------------------------------|----------|------------|---------------------|-----------|
| Costi totali                                                | € 38.220 | € 84.569   | € 46.349            |           |
| Costo di acquisizione                                       | € 1.976  | € 52.943   | € 50.967            |           |
| Costo di somministrazione                                   | € 56     | € 60       | € 4                 |           |
| Costo di monitoraggio                                       | € 5.526  | € 5.512    | -€ 13               |           |
| Costo degli eventi avversi                                  | € 2.637  | € 2.844    | € 207               |           |
| Costo del trattamento successivo con BV+CHP                 | € 13.507 | € 0        | -€ 13.507           |           |
| Costo della chemioterapia di salvataggio                    | € 0      | € 3.899    | € 3.899             |           |
| Costo della radioterapia di consolidamento                  | € 38     | € 125      | € 88                |           |
| Costo del trapianto autologo come terapia di consolidamento | € 7.656  | € 13.464   | € 5.808             |           |
| Costo del trapianto autologo successivo                     | € 5.019  | € 4.115    | -€ 904              |           |
| Costo di fine vita                                          | € 1.807  | € 1.607    | -€ 199              |           |
| Years of life                                               | 12,4     | 14,8       | 2,3                 | € 19.981  |
| QALYs                                                       | 8,8      | 10,6       | 1,8                 | € 25.367  |



**TABELLA 5** - Costo totale, efficacia totale e rapporto di costo-efficacia incrementale per paziente in relazione ai differenti trattamenti alternativi

| Strategie di trattamento | Costi totali | QALY totali | ICUR       |
|--------------------------|--------------|-------------|------------|
| CHOP                     | € 38.220     | 8,8         | -          |
| CHOEP                    | € 47.096     | 7,8         | Dominato*  |
| BV+CHP                   | € 84.569     | 10,6        | € 13.454** |

\*vs CHOP; \*\*vs CHOEP.

**TABELLA 6** - Risultati dell'analisi di scenario

| BV         | ICUR vs CHOP | ICUR vs CHOEP |
|------------|--------------|---------------|
| (-0/-10%)  | € 24.469     | € 12.947      |
| (-10/-20%) | € 22.475     | € 11.820      |
| (-20/-30%) | € 20.481     | € 10.693      |
| (-30/-40%) | € 18.486     | € 9.566       |
| (-40/-50%) | € 16.492     | € 8.439       |
| (-50/-60%) | € 14.398     | € 7.255       |

Ogni classe include i punti percentuali che sono stati simulati come ipotetici sconti per BV (come trattamento di prima linea e linea successiva). Esempio: ogni fascia di sconto (p. es., (-0/-10%)) descrive la gamma di sconti applicati a BV. Il valore € 25.783 rappresenta il valore medio di ICUR vs CHOP applicando sconti tra l'1% e il 10%.

particolare, al trattamento con CHOEP risultano associati un costo maggiore e un'efficacia inferiore rispetto al trattamento con CHOP (CHOEP dominato da CHOP), mentre, con riferimento al confronto di BV+CHP con CHOEP, BV+CHP risulta costo-efficace rispetto a CHOEP, con un ICUR stimato pari a € 13.454/QALY.

Dall'osservazione del grafico tornado è possibile affermare come i parametri a cui risulta associato il maggiore impatto sull'ICUR facciano riferimento ai coefficienti relativi alla distribuzione gamma impiegata per la modellizzazione lifetime della curva di OS (Fig.2) .

Le Figure 3 e 4 mostrano rispettivamente il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità di costo-efficacia di

BV+CHP rispetto a CHOP. Il piano di costo-efficacia mostra come circa il 100% delle 5.000 simulazioni Monte Carlo effettuate ricada all'interno del primo quadrante (maggiori costi e maggiore efficacia associati a BV+CHP rispetto a CHOP) (Fig. 3); inoltre, tale figura (Fig. 3) mostra come circa il 95% delle simulazioni si trovi al di sotto della disponibilità a pagare per QALY guadagnato osservata per le malattie severe in Italia e pari a € 41.411/QALY. Mediante l'osservazione della curva di accettabilità di costo-efficacia è possibile osservare come, in corrispondenza di una disponibilità a pagare per QALY guadagnato pari a € 41.411/QALY, la probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP sia pari al 95% (Fig. 4). La PSA condotta per il confronto di BV+CHP rispetto a CHOEP ha mostrato una probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOEP pari al 100% (Fig. A in Allegato).

La Tabella 6 mostra i risultati dell'analisi di scenario condotta al fine di valutare l'impatto della variabilità dei prezzi di Brentuximab Vedotin sugli ICUR stimati dal modello economico.

**Discussione**

Sebbene il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico sia riconosciuto come una patologia invalidante e aggressiva, sono a oggi ancora sconosciute le sue cause eziologiche. La presente analisi è stata condotta al fine di valutare i costi diretti e l'efficacia del trattamento con BV+CHP rispetto a CHOP in pazienti adulti con sALCL precedentemente non trattati relativamente al contesto nazionale. In misura conservativa sono stati utilizzati, come dati di input del modello, i dati provenienti dallo studio clinico ECHELON-2, con follow-up a 3 anni. Il modello di sopravvivenza partizionato impiegato nell'ambito di questa analisi economica è stato precedentemente adottato anche in altri Paesi per la valutazione della costo-efficacia di BV+CHP in pazienti con sALCL precedentemente non trattati e risulta in linea con il percorso clinico di cura per il trattamento di questi pazienti (12, 35, 36). L'analisi ha mostrato come il trattamento con BV+CHP in pazienti con sALCL possa risultare un'alternativa costo-efficace rispetto al trattamento con CHOP, con un ICUR stimato pari a € 26.680/

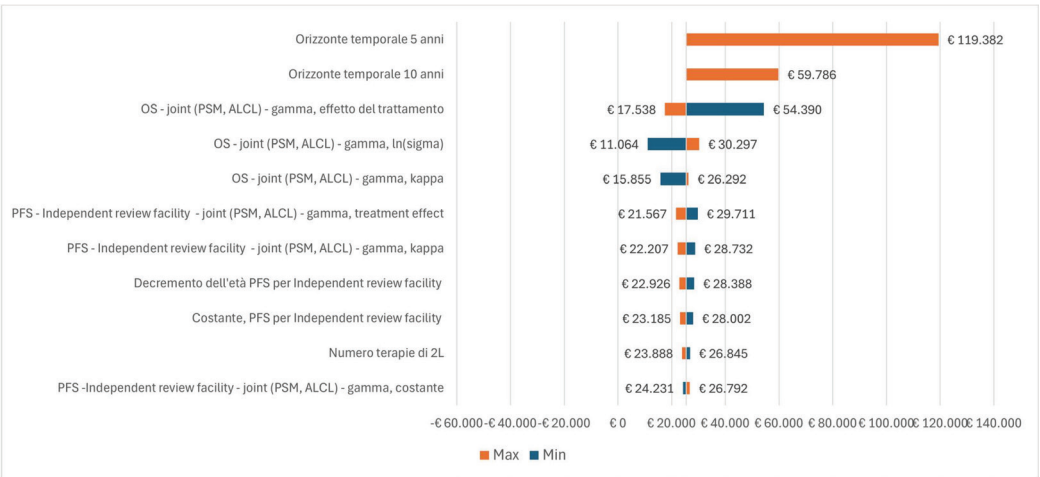


**FIGURA 2** - Grafico tornado - BV+CHP vs CHOP.

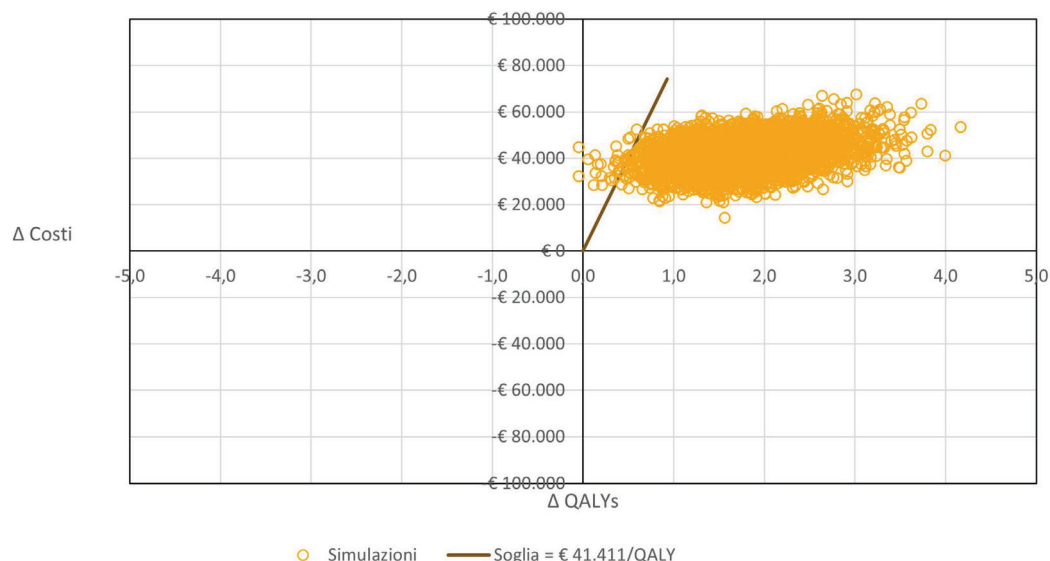


**FIGURA 3** - Piano di costo-efficacia, BV+CHP vs CHOP, soglia pari a € 41.411/QALY.

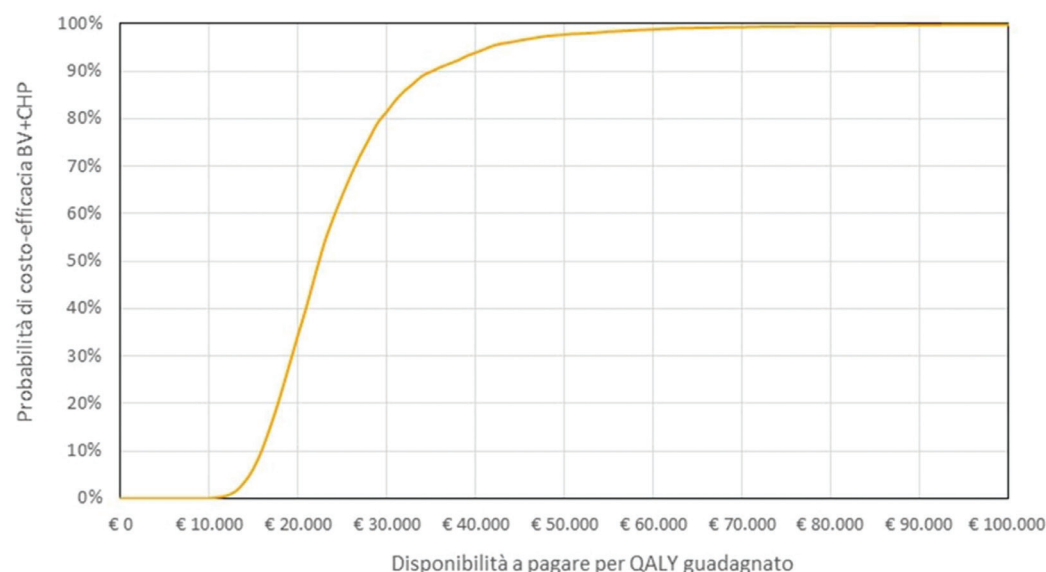


**FIGURA 4** - Curva di accettabilità di costo-efficacia, BV+CHP vs CHOP.

QALY, dunque al di sotto del valore osservato a livello nazionale per le malattie severe pari a € 41.411 (19).

Con riferimento al confronto tra CHOP e CHOEP (alternative mutuamente esclusive), l'analisi ha fatto emergere come al trattamento con CHOEP corrispondano costi più elevati e un'efficacia inferiore rispetto al trattamento con CHOP (+€ 8.876 e -1 QALY per paziente trattato con CHOEP rispetto a CHOP). Inoltre, l'analisi secondaria, condotta per il confronto di BV+CHP con CHOEP suggerisce come il trattamento con BV+CHP sia costo-efficace anche rispetto al trattamento con CHOEP, con un ICUR stimato pari a € 14.222/QALY.

Un recente studio condotto nel Regno Unito al fine di valutare la costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP utilizzando i dati dello studio clinico ECHELON-2 (12) ha mostrato come, rimuovendo gli effetti del ritrattamento dei pazienti con BV dopo BV+CHP in prima linea, la costo-efficacia di BV+CHP

rispetto a CHOP venga mantenuta, con un ICER pari a £ 29.760/QALY considerando il ritrattamento e pari a £ 27.761/QALY escludendo il ritrattamento con BV (12); entrambi i valori sono risultati al di sotto della soglia di disponibilità a pagare considerata dal NICE pari a £ 30.000/QALY (37). Un ulteriore studio condotto negli Stati Uniti al fine di valutare la costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP utilizzando i dati provenienti dallo studio ECHELON-2 ha dimostrato come BV+CHP sia un'opzione di trattamento costo-efficace per i pazienti con linfoma periferico a cellule T con espressione di CD30 non trattati in precedenza (38). Tale studio ha stimato un ICER pari a \$ 89.217/QALY (1,79 QALYs incrementali e un costo totale incrementale pari a \$ 159.388 rispetto al trattamento con CHOP) e una probabilità di costo-efficacia di BV+CHP rispetto a CHOP in corrispondenza di una soglia di disponibilità a pagare pari a \$ 150.000 pari all'82% (38).

Sebbene la presente analisi sia stata condotta attraverso l'utilizzo di un modello decisionale già validato, quest'ultimo presenta alcune limitazioni. Un limite dell'analisi di costo-efficacia sviluppata riguarda la popolazione sALCL, che è rappresentata da un sottogruppo dello studio ECHELON-2 e non dall'intera popolazione che si intendeva trattare (ITT). Tuttavia, si parla di un sottogruppo che costituiva una buona parte della popolazione (70%) e che ha mantenuto il rigore di un ampio set di dati con un follow-up sostanziale (12). Inoltre, il modello ha assunto un'età iniziale pari a quella della coorte ECHELON-2 sALCL, pari a 52 anni. Si tratta di un'età leggermente più giovane rispetto a quella suggerita da altre fonti per una popolazione del Regno Unito (12). Questa discrepanza potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati, soprattutto rispetto a decisioni terapeutiche da intraprendere nei pazienti anziani. Tuttavia, l'analisi di sensibilità mostra come tale parametro non abbia un impatto rilevante sui risultati. Inoltre, l'assenza di uno studio clinico di confronto diretto tra BV+CHP e CHOEP rappresenta un ulteriore limite dello studio per cui i risultati dell'analisi rispetto a questo confronto dovrebbero tenere conto dei limiti associati alla NMA condotta per il confronto di CHOEP vs CHOP. La necessità di fare affidamento su un'analisi ITC tramite CHOP introduce incertezza riguardo all'efficacia relativa di CHOEP rispetto a BV+CHP. Nell'analisi del caso base sono stati utilizzati gli HR stimati dal modello a effetti casuali in considerazione dell'eterogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi clinici utilizzati nella NMA; tuttavia, la DSA ha mostrato come l'utilizzo degli HR provenienti dal modello a effetti fissi restituisca risultati coerenti con quelli stimati nell'analisi del caso base. Inoltre, dal momento che, per sua costruzione, il modello decisionale permette il confronto di BV+CHP con CHOP e CHOEP solo in maniera separata, non è stato possibile riportare la frontiera di accettabilità del rapporto costo-efficacia incrementale, la quale indaga la probabilità che ciascuno dei tre programmi sanitari sia ottimale rispetto ai diversi valori soglia.

Ancora, la modellazione *lifetime* delle curve di sopravvivenza genera di per sé incertezza, soprattutto per condizioni come sALCL con percorsi variabili. Tuttavia, le estrapolazioni impiegate all'interno dell'analisi sono state sottoposte a validazione clinica.

Un ulteriore limite riguarda la frequenza e la durata degli eventi avversi relativi a neutropenia, neutropenia febbrile, polmonite e diarrea per CHOEP, le quali sono state considerate uguali a CHOP in mancanza di stime provenienti dalla letteratura. Tale approssimazione potrebbe alterare i risultati dell'analisi di costo-efficacia, in quanto CHOEP potrebbe avere un profilo di tossicità diverso da CHOP.

Un'altra limitazione riguarda le terapie successive per CHOP e CHOEP che in questo studio sono rappresentate da BV; questa scelta è dettata dal fatto che nella reale pratica clinica italiana, BV rappresenta il trattamento di elezione del sALCL R/R. Un'ulteriore limitazione riguarda l'utilizzo delle percentuali di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali o a radioterapia con CHOEP che, in assenza di evidenze emerse dalla letteratura, sono state assunte pari a quelle di CHOP. Inoltre, in assenza di informazioni provenienti dalla letteratura, il numero medio di cicli di trattamento a cui si

sottopongono i pazienti che hanno effettuato CHOEP in prima linea è stato assunto pari a quello osservato per i pazienti in trattamento con CHOP.

Le differenze nei sistemi sanitari dei diversi Paesi a livello internazionale potrebbero influenzare i risultati. Ciò limita la generalizzabilità dei risultati dell'analisi al di fuori del contesto italiano.

## Conclusioni

L'analisi ha mostrato come il trattamento BV+CHP risulti un'opzione costo-efficace rispetto al trattamento con CHOP. Tale risultato mostra come la combinazione BV+CHP possa determinare un risultato economico positivo per il SSN oltre a determinare effetti clinici positivi nel lungo termine per i pazienti. Considerando gli ultimi dati disponibili dello studio clinico ECHELON-2 (follow-up a 5 anni), i quali dimostrano un vantaggio superiore dell'utilizzo di BV+CHP rispetto a CHOP in termini sia di PFS, sia di OS, il trattamento con BV+CHP potrebbe risultare maggiormente costo-efficace. Con riferimento al confronto di BV+CHP con CHOEP, nonostante l'assenza di evidenze di confronto diretto tra i due trattamenti, l'analisi ha suggerito come il trattamento con BV+CHP possa risultare un'opzione di trattamento costo-efficace anche rispetto al trattamento con CHOEP.

## Disclosures

**Conflict of interest:** AM, CB declare that they have no conflict of interest. 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 contributions:** AM, CB: Conceptualization, Data Curation, Investigation, Writing – Original Draft. SR, LF: Conceptualization, Funding acquisition, Writing – Review & Editing. PM: Resources, Writing – Review & Editing.

## Bibliografia

1. AIOM. Linee guida linfomi. [Online](#) (Accessed September 2024)
2. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol.* 2017;35(suppl 1): 37-45. [PubMed](#)
3. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2015;126(1): 17-25. [PubMed](#)
4. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al; International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008;111(12):5496-5504. [PubMed](#)
5. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2022;33(3):288-298. [PubMed](#)
6. EMA. RCP ADCETRIS. [Online](#) (Accessed September 2024)
7. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Serie Generale n.223 del 17-09-2021. [Online](#). (Accessed September 2024)
8. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al; ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind,

- randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-240. [PubMed](#)
9. NCCN. T-Cell Lymphomas Guidelines. Version 4.2024. [Online](#). (Accessed September 2024)
  10. Broccoli, A. and P.L. Zinzani, Peripheral T-cell lymphomas. *Hematological Oncology*. 2023;41(S1):7. [CrossRef](#)
  11. Supplemento ordinario n. 8 alla Gazzetta Ufficiale. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero. [Online](#). (Accessed September 2024)
  12. Cranmer H, Trueman D, Evers E, Woodcock F, Podkonjak T. Brentuximab Vedotin Plus CHP in Frontline sALCL: Adjusted Estimates of Efficacy and Cost-Effectiveness Removing the Effects of Re-Treatment with Brentuximab Vedotin. *Pharmacoeconom Open*. 2022;6(6):881-892. [PubMed](#)
  13. NICE. Brentuximab vedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, TA478 Committee Papers. 2017; [Online](#). (Accessed September 2024)
  14. NICE. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma, TA524 Committee Papers. 2018; [Online](#). (Accessed September 2024)
  15. NICE. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma, TA577 Committee Papers. 2019; [Online](#). (Accessed September 2024)
  16. ISTAT. Tavole di mortalità. Anno; 2022. [Online](#) (Accessed September 2024)
  17. Fautrel B, Boonen A, de Wit M, Grimm S, Joore M, Guillemin F. Cost assessment of health interventions and diseases. *RMD Open*. 2020;6(3):e001287. [PubMed](#)
  18. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital Res Articles*. 2009;11(1):83-93. [CrossRef](#)
  19. 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. [PubMed](#)
  20. Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making*. 1990;10(3):212-214. [PubMed](#)
  21. 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 September 2024)
  22. Fenwick E, Claxton K, Sculpher M. Representing uncertainty: the role of cost-effectiveness acceptability curves. *Health Econ*. 2001;10(8):779-787. [PubMed](#)
  23. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Press OU, ed. 2006. *International Journal of Epidemiology*, Volume 36, Issue 2, April 2007, Pages 476–477, [CrossRef](#)
  24. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017;178(5):739-746. [PubMed](#)
  25. Sibon D, Nguyen DP, Schmitz N, et al. ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma in adults: an individual patient data pooled analysis of 263 patients. *Haematologica*. 2019;104(12):e562-e565. [PubMed](#)
  26. Takeda. Data on file: Global ITC report for A+CHP vs CHOEP. 2019.
  27. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. 2013. [Online](#). (Accessed September 2024)
  28. Wunderlich A, Kloess M, Reiser M, et al; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Practicality and acute haematological toxicity of 2- and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2003;14(6):881-893. [PubMed](#)
  29. Takeda, D.o.f., Brentuximab Vedotin for untreated Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL) UK Health Technology Assessment (HTA) and Strategy Advisory Board. Summary of the meeting.
  30. Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012. Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#). (Accessed September 2024)
  31. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2018. [Online](#). (Accessed September 2024)
  32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for patients: Peripheral T-cell lymphoma. 2016. [Online](#). (Accessed September 2024)
  33. NHS; Lymphoma group. R-CHOP-21 / CHOP-21. [Online](#). (Accessed September 2024)
  34. Nuffield Department of Population Health (NDPH). University of Oxford. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare. [Online](#). (Accessed September 2024)
  35. Zou D, Lee J, Kansal A, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin plus chemotherapy for previously untreated CD30-positive peripheral T-cell lymphoma in Canada. *J Med Econ*. 2022;25(1):324-333. [PubMed](#)
  36. Chacker O, et al. The Cost-Effectiveness of Brentuximab Vedotin in Frontline Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma in France. 2022. 22 (1): S95. [Online](#). (Accessed September 2024)
  37. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733-744. [PubMed](#)
  38. Feldman T, Zou D, Rebeira M, et al. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin with chemotherapy in treatment of CD30-expressing PTCL. *Am J Manag Care*. 2020;26(2):e41-e49. [PubMed](#)
  39. Wöhrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1680-1683. [PubMed](#)

# Cost-effectiveness of cenobamate as a therapeutic alternative for the treatment of focal epilepsy in adults with inadequate seizure control

Martina Paoletti<sup>1</sup>, Angela Ragonese<sup>1</sup>, Luca Budassi<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS), Centre for Economic and International Studies, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata," Rome - Italy

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Sciences (DISFARM), University of Milan, Milan - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** This study assesses the cost-effectiveness of cenobamate relative to brivaracetam, lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel in the management of focal onset seizures (FOS). The objective is to determine whether cenobamate offers enhanced therapeutic benefits and economic viability.

**Methods:** A comprehensive cost-effectiveness analysis was performed using a lifetime horizon model that encompassed drug acquisition costs, background therapy, monitoring, and seizure management expenses. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was calculated to evaluate the quality-adjusted life years (QALYs) gained from cenobamate compared to its alternatives.

**Results:** Findings revealed that cenobamate while incurring slightly higher initial acquisition costs, leads to significant cost offsets due to reductions in overall seizure management expenses and minimized reliance on subsequent anti-seizure medications (ASMs). Additionally, cenobamate significantly enhances patient quality of life, demonstrated by superior response rates (seizure reduction >50%) and remission rates (100% seizure reduction) compared to the analyzed comparators. The cost-effectiveness analysis established that cenobamate is dominant across all evaluated treatment options, achieving greater QALYs at a lower total cost.

**Conclusion:** Cenobamate represents a more effective and economically advantageous treatment for patients with FOS when compared to brivaracetam, lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel. Its capacity to improve seizure control and enhance the quality of life, alongside favorable economic implications, underscores its position as the preferred therapeutic option in this patient population.

**Keywords:** Anti-seizure medications, Cenobamate, Cost-effectiveness analysis, Focal onset seizures

## Introduction

Epilepsy is one of the most common neurological disorders, affecting approximately 50 million people worldwide (1-3). Each year, over 5 million new cases are diagnosed, and this number is expected to rise due to increasing life expectancy and the growing proportion of individuals surviving triggering events such as birth injuries, head trauma, brain infections, and strokes (1).

Incidence rates vary significantly depending on economic development: from 40 to 60 cases per 100,000 people per year in high-income countries to 80 to 100 cases in less

economically developed regions (4). In Europe, it is estimated that 6 million people have epilepsy, with more than 500,000 affected in Italy (5-8). The incidence rate in Italy is estimated to be between 33 and 57 cases per 1,000 inhabitants (1,8,9).

Epilepsy is characterized by a predisposition to recurrent, unprovoked seizures, often accompanied by neurobiological and cognitive impairments that can have psychosocial consequences (1,10). These repercussions include a significant need for healthcare, reduced quality of life, and an increased mortality rate (11). Epilepsy is classified based on the onset of seizures, which may be focal, generalized, or of unknown origin (12), with focal onset epilepsy being the most diagnosed type (1,13,14).

Epilepsy treatment primarily involves the administration of anti-seizure medications (ASMs); however, seizure control is achieved with the first ASM in only 50% of cases. Moreover, 30-40% of patients, especially those with focal onset seizures (FOS), fail to achieve sufficient seizure control despite the availability of multiple ASM options (15-17).

Cenobamate is a new adjunctive ASM that has a dual mechanism of action pairing a sodium channel block with

Received: October 14, 2024

Accepted: April 1, 2025

Published online: May 9, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Martina Paoletti

email: [martina.paoletti@uniroma2.it](mailto:martina.paoletti@uniroma2.it)



GABAA positive allosteric modulation. Two phase II studies have been carried out to assess the safety and efficacy of cenobamate. C017, the pivotal phase II study, showed that cenobamate achieved unprecedented levels of seizure freedom after 12 weeks of maintenance treatment [18.7% more patients on cenobamate were seizure-free than placebo patients ( $p < 0.001$ )] (18). The C013 study showed that 18.4% more patients were able to achieve seizure freedom than placebo patients after 6 weeks of maintenance treatment ( $p = 0.0003$ ) (19).

Drug resistance is defined as the failure to achieve a complete clinical response despite the use of at least two well-tolerated ASMs, appropriately selected and adequately used, with the aim of sustained seizure freedom (20). Drug-resistant epilepsy (DRE) is associated with a 10- to 15-fold increased risk of secondary mortality from traumatic injuries, drowning, suicide, and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) (2). It also has a significant impact on the lives of people with epilepsy and their caregivers due to increased cognitive deficits, emotional distress, stigmatization, dependence on caregivers, reduced educational and employment opportunities, and social isolation (22-24). The economic burden of epilepsy varies considerably depending on disease severity, time to diagnosis, and, most importantly, treatment response. In fact, it is estimated that costs can triple in cases of drug resistance (25,26).

In Italy, the annual healthcare expenditure for epilepsy is estimated to be €882 million, with approximately €299 million attributable to pharmacological treatments alone (27).

Given this scenario, evaluating all available treatment options in terms of cost-effectiveness becomes essential, not only for optimal patient management but also for the efficient allocation of available resources. However, in the Italian context, the economic evaluation of this therapy is still limited or absent, making it difficult to accurately compare it with available alternatives. The objective of this study is to fill this gap by conducting the first cost-effectiveness analysis in Italy for cenobamate, a new drug prescribed as an adjunctive therapy for the treatment of FOSs with or without secondary generalization in adult patients whose epilepsy remains insufficiently controlled despite treatment with at least two other ASMs.

The most recent ASMs approved for FOS over the past decade, known as “third-generation ASMs” (brivaracetam, perampanel, lacosamide, and eslicarbazepine acetate), included treatment-refractory patients in their clinical development programs and are currently some of the most widely prescribed options. This study evaluates the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) associated with cenobamate compared to these third-generation ASMs available in Italy.

## Methods

A cost-effectiveness model already published (28) was used to assess the efficacy and costs associated with cenobamate, by evaluating treatment response, seizure frequency, mortality, adverse event rates, and treatment discontinuation rates. The model estimates quality-adjusted life years (QALYs) and total costs. The analysis was conducted from the perspective of the Italian NHS and adhered

to methodological guidelines published by the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) (29). The population considered included adults with FOS with or without secondary generalization, whose epilepsy remained uncontrolled despite prior treatment with at least two ASMs. Baseline demographic characteristics were aligned with those of the population enrolled in the C017 study (18), a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial, in subjects with poorly controlled partial seizures who were on a stable treatment regimen with a median of three other anti-seizure drugs at study initiation. Age at baseline was 39.8 years, and the proportion of males at baseline was 50.6%.

A lifetime horizon (60 years) was considered to capture the chronic nature of focal epilepsy, with a 28-day cycle length. Supporting the choice of a lifetime time horizon, time-to-discontinuation data from the C017 open-label extension (OLE) study (30) shows that approximately 71% of patients remained on treatment two years after entering the OLE. Furthermore, around 60% were able to continue treatment after four years. This demonstrates that the treatment benefit of cenobamate extends over many years as patients continue to respond to therapy. In addition to the literature suggesting that a longer time horizon is preferred, the decision to choose a lifetime horizon as the base case was confirmed by clinical expert opinion.

Costs and outcomes were discounted at an annual rate of 3.0%, as recommended by national guidelines (31).

Cenobamate treatment was compared to third-generation ASMs approved and available in Italy: lacosamide, perampanel, brivaracetam, and eslicarbazepine acetate.

## Model Structure

The analysis was conducted using a Markov model. The model structure, depicted in Figure 1, simulates the possible transitions of patients between health states based on their clinical response to treatment. The clinical response was expressed in terms of the percentage reduction in FOS frequency over a 28-day period compared to baseline.

In the model, patients entered the “no response” health state (defined as less than a 50% reduction in seizure frequency; these patients are considered uncontrolled) upon initiation of adjunctive ASM therapy. During treatment (with cenobamate or alternative therapy), patients could respond to therapy, transitioning to health states with higher utility. Treatment response was assessed based on the relative reduction in FOS frequency from baseline, in line with the primary and secondary endpoints of the C017 study (18). The model's health states were:

- No response (<50% reduction in seizure frequency)
- Moderate response: responder ( $\geq 50\%$  to <75% seizure reduction)
- High response: responder ( $\geq 75\%$  to <90% seizure reduction)
- Very high response: responder ( $\geq 90\%$  to <100% seizure reduction)
- Complete response: seizure-free (100% reduction in seizures)

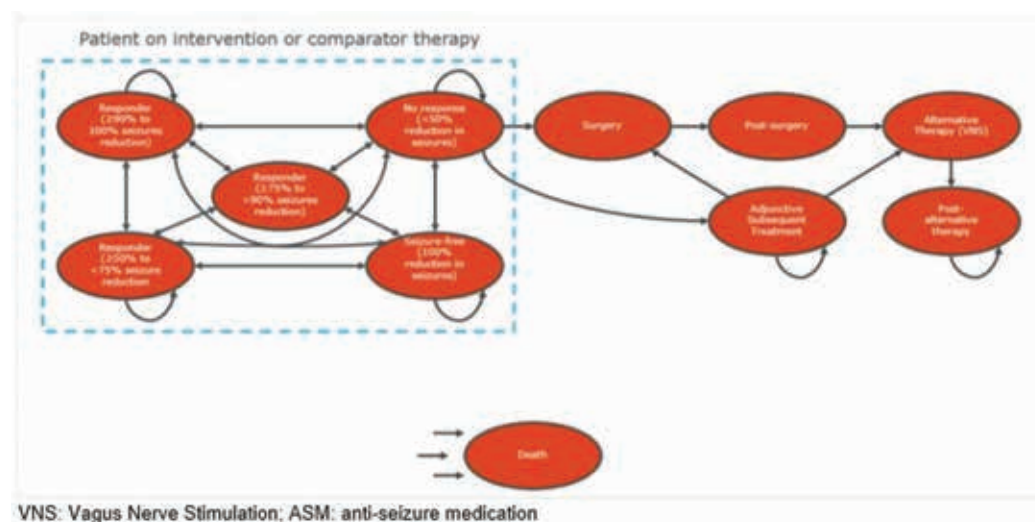


**FIGURE 1** - Markov model structure.

In the model, patients could either continue treatment with the drug under evaluation or discontinue it due to lack of response. If treatment with cenobamate or alternative therapies was discontinued, patients transitioned to the “adjunctive subsequent treatment” state, where they received further combinations of ASMs. If eligible for surgical procedures, patients could exit the adjunctive subsequent treatment state and move to either the surgical intervention (“surgery” health state) or “alternative therapy (VNS; vagus nerve stimulation)” health states.

Patients in the surgery state remained there for one cycle before transitioning to the “post-surgery” state, where they remained for the rest of the simulation. Patients entering the alternative therapy (VNS) state stayed for one cycle before moving to the “post-alternative therapy” state for the remainder of the simulation. Patients not eligible for surgical procedures stayed in the subsequent ASM treatment state for the entire simulation horizon. Additionally, patients could transition to the death state from any other health state in the model.

Transition probabilities between health states, represented by the arrows in Figure 1, were determined based on 28-day treatment response data.

### Efficacy data

The treatment response to cenobamate was calculated based on the relative reduction in seizures compared to the baseline obtained from the C017 study (18). Specifically, the percentage of persons with epilepsy (PwE) at each response level was determined using data on seizure frequency reduction during the maintenance phase. Table 1 shows the description of each response category and the corresponding percentage of PwE treated with cenobamate over the 12-week maintenance period.

Transitions between the different rates of response were generated by observing the movement of patients between these health states at Visits 3, 5, 7, 8, and 9 of C017 (18). All patients start from the ‘no response (<50% reduction)’ health

state at baseline. The response rate transition probabilities for cenobamate and comparator treatments from cycle 6 onwards were extrapolated using the average transition probabilities over cycles 3-5, which comprised the maintenance period.

The transition matrices applied from baseline to cycle 5 and extrapolation from cycle 6 onwards can be found in the supplementary material (Table Appendix 1).

A scenario analysis is presented in which, following the first five cycles derived from the C017 study, data from the C017 OLE is used to derive response rate transition probabilities over cycles of 84 days. Therefore, after the first five cycles, the model uses a cycle length of 84 days. There are 22 additional cycles of data from the C017 OLE, as presented in Table Appendix 2, which are then extrapolated using the average over all OLE transitions.

Due to the absence of clinical trials directly comparing cenobamate with other treatment options, a published network meta-analysis (NMA) (32) was used to determine the efficacy of the alternative ASM treatments. Efficacy outcomes were  $\geq 50\%$  responder rate and seizure freedom during the maintenance period, which was modeled simultaneously using a multinomial Bayesian NMA. The analysis found that cenobamate was more effective than the other medications in reducing seizures. The NMA provided the relative risks (RR) of the comparators versus cenobamate. The RR for a  $\geq 50\%$  response rate was used to inform the inputs for moderate, high, and very high response health states as a conservative assumption. This assumption is cautious because by equating the high and very high response to the moderate response, we are effectively making the comparators appear more similar to cenobamate, thereby overstating their potential efficacy. This approach ensures a more cautious estimate of cenobamate’s benefits relative to the comparators. For complete response, the RR for seizure freedom was applied. The RR for each alternative relative to cenobamate (Table Appendix 3) was used to adjust cenobamate’s transition probabilities, generating transition matrices for the comparative treatments.

**TABLE 1** - PwE distribution by response level [Source: C017 study analysis (18)]

| Response Level (Health State) | Percentage of PwE (%) | Description                                                                                |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| No response                   | 39.85%                | Uncontrolled epilepsy, less than 50% reduction in seizure rate after additional treatment. |
| Moderate response             | 21.70%                | 50-75% reduction in seizure rate after adjunctive treatment.                               |
| High response                 | 15.60%                | 75-90% reduction in seizure rate after adjunctive treatment.                               |
| Very high response            | 6.70%                 | 90-100% reduction in seizure rate after adjunctive treatment.                              |
| Complete response             | 16.15%                | Seizure-free: 100% reduction in seizure rate.                                              |

### Discontinuation Rate and Subsequent Treatment

During the simulation, PwE could discontinue treatment due to a lack of response. In the registrational study, 68.6% of PwE remained on treatment after two years; this percentage was derived from an aggregated analysis of studies C017 (18), C017 OLE (30), and C021 (33). The proportion of PwE continuing treatment beyond the registrational studies' duration was extrapolated based on Kaplan-Meier curves from the C017, C017 OLE, and C021 studies. According to the clinical opinion of experts, given the advantage that cenobamate has regarding freedom of seizure compared to other second-line ASM, the parametric distribution most suitable to reflect the duration of treatment of cenobamate in a clinical environment is expected to be flat compared to other distributions. The generalized gamma was found to be the most appropriate curve for estimating treatment interruption, taking into account the flat distribution, lower Akaike information criterion (AIC), and Bayesian information criterion (BIC) values and consistency with the duration of treatment observed in studies C017, C017 OLE, and C021 (~69% patient retention after two years). Discontinuation rates were used to estimate transition probabilities per cycle to the "Next ASM Treatment" health state. The discontinuation rates for cenobamate's alternatives were derived by generating naïve hazard ratio (HR) values based on published literature (34-38).

Additionally, PwE who did not respond to cenobamate or an alternative ASM transitioned to either the "Next ASM Treatment" health state or surgical procedures (surgery and VNS). The therapeutic effectiveness in the "Next ASM Treatment" health state and in those associated with surgical procedures was derived from literature data, expressed as the odds ratio for lack of response compared to the previous treatment line. Specifically, for the next ASM treatment's effectiveness, data were extrapolated from the Chen study (2018) (15), which reported an OR [95% CI] of 1.73 [1.56; 1.91] for the likelihood of non-response after uncontrolled epilepsy with the previous ASM.

Regarding surgical procedures, based on clinical expert evaluations, it was estimated that, annually, 2.0% and 2.7% of PwE in the "Next ASM Treatment" health state annually transitioned to the "Surgery" and "VNS" health states, respectively. The percentages of PwE experiencing a 50-100% seizure reduction or complete seizure freedom (100% reduction) after surgical procedures were derived from the following studies:

- After surgery, from the Picot et al. (2016) study (39), the rates were 5.2% and 69.0%, respectively.
- After VNS, from the Hamilton et al. (2018) study (40), the rates were 59.0% and 6.0%, respectively.

The mortality probabilities following surgical intervention (0.86% per cycle) or VNS (0.97% per cycle) were sourced from Sperling et al. (2016) (41) and Granbichler et al. (2015) (42).

### Mortality

General mortality rates were derived from the 2022 Italian population data, stratified by age and gender (43). Additionally, the model accounted for the increased mortality risk associated with seizures, measured through HR from the Trinka et al. (2013) study (44), which differentiated between seizure-free PwE (HR = 1.6) and those not free from seizures (HR = 2.4).

### Cost parameters

In line with the adopted analytical perspective, several cost components were identified and quantified: drug acquisition costs, background therapy, administration costs, monitoring costs, subsequent ASM treatments, seizure management, and adverse event management costs.

The drug acquisition costs were calculated considering different dosages during the titration and maintenance phases. For cenobamate, the total titration phase cost of €444.50 was based on ex-factory prices (45) after statutory reductions, with dosages obtained by SmPC (summary of product characteristics) [46]. PwE were assumed to initiate treatment with cenobamate at a dose of 12.5 mg per day, escalating every two weeks to a target dose of 200 mg per day. The average daily cost during the maintenance phase for cenobamate was calculated using the defined daily dose of 200 mg per day (47) for each 28-day cycle. The titration and maintenance schedules for alternative treatments were obtained by SmPC (48-51), and ex-factory prices after reductions were used for all treatments (45). Brivaracetam did not require a titration phase. Table 2 summarizes acquisition costs for titration and maintenance cycles across the treatments included in the analysis.

Drug consumption was adjusted based on the 96.6% compliance rate observed in the C017 study [18], which was applied to all comparators during both titration and maintenance phases.

For background therapy, it was assumed that all PwE entering the model received it. The usage frequency of each treatment in the background therapy was based on market analysis assumptions. The total cost for a 28-day cycle of background therapy was estimated using ex-factory prices (45) and dosage compositions (47). This resulted in an estimated background therapy cost of €22.99 per cycle (detailed calculations can be found in Table Appendix 4).

Administration costs were excluded since all treatment options were orally administered, and thus, administration costs were assumed to be €0.

Monitoring costs were included, differentiated between drug-related monitoring and disease follow-up. For drug monitoring, a distinction was made between the titration and maintenance phases. It was assumed that prescriptions were made during outpatient epilepsy visits, set at 3 for cenobamate and for perampanel and 2 for lacosamide and eslicarbazepine acetate. Additionally, during titration, an electrocardiogram (ECG) was assumed for lacosamide, in line with its SPC (49). During the maintenance phase, PwE were assumed to visit their general practitioner (GP) four times per year. The cost of epilepsy outpatient visits (€16.20 - Code 89.01.C) and ECG monitoring (€11.60 - Code 89.52) were sourced from the June 23, 2023, tariff decree (52). The cost of a GP visit of €76 was evaluated considering the estimated average hourly cost through the 2021 annual state account (53) and assuming the duration of the visit of one hour. Table 2 presents drug-related monitoring costs for each therapy.

Disease follow-up costs were assumed to correlate with the seizure frequency reduction achieved through treatment. Based on expert opinion, the number of neurology visits over four weeks was identified for each response category. The cost of a neurology visit was derived from the June 23, 2023, tariff decree (52). Table 2 summarizes total follow-up costs for a 4-week cycle, broken down by response category.

PwE in the “Next ASM Treatment” health state were assumed to receive one of the alternative treatments. The total cost per cycle for the subsequent ASM treatment was expressed as a weighted average of the treatment costs based on the market share distribution expected with cenobamate’s introduction, as shown in Table 2. The total acquisition cost of subsequent ASM therapy was added to the background therapy cost, resulting in an overall estimate of €91.79 per cycle for subsequent treatments.

Regarding surgical procedures, the unit costs for surgery and VNS were obtained from the national tariff schedule for hospital services (54) weighted by the number of hospital discharges (55) and were €12,556 (average tariff for DRG 001 and DRG 002) and €3,531 (average tariff for DRG 007 and 008), respectively.

In addition, the model considered seizure management costs, categorized by seizure type and estimated by considering healthcare resources used. Resource consumption was divided based on seizure type (focal onset aware seizures, focal onset impaired awareness seizures, and focal to bilateral tonic-clonic seizures). Through expert consultation, the proportion of seizures requiring medical assistance was identified. Additionally, the percentage of patients experiencing seizures who utilized healthcare resources was determined, distinguishing between those who accessed healthcare services and those who required further care, as well as the percentage of patients experiencing seizures that resulted in hospitalization (Table Appendix 5). The total costs were €12.04 for focal onset aware seizures, €40.12 for focal onset impaired awareness seizures, and €202.60 for focal to bilateral tonic-clonic seizures.

Finally, the analysis included adverse event management costs. For individuals treated with cenobamate, study C021 (33) was used to determine the frequency of adverse events during the titration phase, while data from study C017 (18) were used for the maintenance phase. The adverse event

**TABLE 2** - Estimated costs used in the economic model

| <b>Treatment Acquisition Cost</b>                      | <b>Cenobamate</b>  | <b>Lacosamide</b>        | <b>Perampanel</b>    | <b>Brivaracetam</b>       | <b>Eslicarbazepine acetate</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Titration Duration (days)                              | 84                 | 21                       | 56                   | -                         | 21                             |
| Cost for Titration Duration (€)                        | € 444.50           | € 24.58                  | € 216.07             | -                         | € 69.18                        |
| Cost per maintenance cycle (28 days)                   | € 148.18           | € 49.19                  | € 108.03             | € 108.16                  | € 92.24                        |
| <b>Monitoring costs related to drug administration</b> | <b>Cenobamate</b>  | <b>Lacosamide</b>        | <b>Perampanel</b>    | <b>Brivaracetam</b>       | <b>Eslicarbazepine acetate</b> |
| Total per cycle - titration phase (€)                  | € 16.20            | € 44.00                  | € 24.30              | -                         | € 32.40                        |
| Total per cycle - maintenance phase (€)                | € 23.30            | € 23.30                  | € 23.30              | € 23.30                   | € 23.30                        |
| <b>Cost of disease follow-up</b>                       | <b>No Response</b> | <b>Moderate Response</b> | <b>High Response</b> | <b>Very high Response</b> | <b>Complete Response</b>       |
| Total per cycle (€)                                    | € 13.93            | € 8.10                   | € 1.13               | € 1.13                    | € 1.13                         |
| <b>Subsequent treatments</b>                           | <b>Cenobamate</b>  | <b>Lacosamide</b>        | <b>Perampanel</b>    | <b>Brivacetam</b>         | <b>Eslicarbazepine acetate</b> |
| Distribution of subsequent treatments (%)              | 5.57%              | 69.58%                   | 8.04%                | 13.15%                    | 3.67%                          |

frequencies obtained from the studies were then adjusted to reflect the model's cycle length (56). The adverse event frequencies for cenobamate's comparators were calculated by applying the relative odds ratios for each treatment derived from an NMA (32). Additionally, the analysis considered adverse events associated with subsequent ASM treatments or surgery. For subsequent ASM treatments, treatment-emergent adverse event (TEAE) rates were assumed to be the same as those for cenobamate during the titration period, while adverse events for PwE undergoing surgery or VNS were sourced from the studies by Hader et al. (2013) (57) and Panebianco et al. (2015) (58) respectively. The probability of experiencing adverse events is summarized in Table Appendix 6.

Unit costs for adverse event management were derived from the June 23, 2023, tariff decree (52). Since the severity of the adverse events was unknown, the unit cost of each adverse event was assumed to be the cost of a specialist visit.

## Utility values

In the model, utility values depended on the patient's health state. The utility values were derived through a mapping study based on the Short-Form Six-Dimension (SF-6D) measure (59). Within the mapping study, three key variables were included: seizure frequency in the past 28 days, seizure freedom in the past 28 days, and experience of a focal to bilateral tonic-clonic in the past 8 weeks (seizure severity). Four mapping models were explored, but the ordinary least squares (OLS) model was the best-performing regression model with the lower-scoring AIC and BIC values. All participants in the various treatment protocols in the C017 study (18) were included in the mapping analysis and categorized according to their health state in relation to treatment response. Averages of the SF-6D utility values were generated from the outputs of the mapping study.

Utility values for subsequent ASM treatments, surgery, and VNS were calculated as a weighted average of utility values related to response rates, considering the distribution of individuals across different treatment response levels.

Disutility values associated with adverse events during the titration and maintenance phases, as well as with subsequent ASM treatments, were obtained from a multivariate analysis conducted in the study by Kinderen (2016) (60). The durations of disutility were assumed based on the transitory nature of treatment-related adverse events. The utility values, disutilities, and their respective durations included in the model are summarized in Table 3.

## Uncertainty

Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed to explore the level of uncertainty in the model results.

The one-way sensitivity analysis (OWSA) varied each parameter individually between the upper and lower bounds of confidence intervals within pre-specified probabilistic distributions assigned to each parameter. Where the standard error was unavailable to calculate upper and lower confidence intervals, this was assumed to be  $\pm 20\%$  of the mean value. A tornado diagram was developed to illustrate the

level of uncertainty considering the incremental net monetary benefit (NMB) based on the upper and lower bounds.

Probabilistic sensitivity analysis (PSA) assigned distributions to the model parameters and ran 1,000 simulations to further explore parameter uncertainty.

The following distributions were used for the relevant parameters:

- Beta distributions were used for the clinical probabilities, resource use, and health state utilities.
- Gamma distributions were used for costs and seizure frequency.

Mean incremental results are recorded and illustrated through an incremental cost-effectiveness plane (ICEP). A cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) was also plotted.

## Results

Based on the total costs and outcome values (QALYs) generated by the model over the lifetime horizon, the incremental values of cenobamate compared to the evaluated comparators were estimated, and the ICER was calculated.

The results are presented in Table 4. Over a lifetime horizon (60 years), treatment with cenobamate yielded a QALY value of 7.54 and total costs of €151,794.72 per patient. Compared to the evaluated comparators, cenobamate resulted in lower overall costs and higher QALYs, thus demonstrating dominance over all the analyzed ASM treatments.

Table 5 shows the details of the estimate of the costs considered in the model for each treatment considered in the analysis. Despite a higher cost of acquisition and administration of the treatment, cenobamate is associated with lower total costs than comparators, thanks to the reduction in costs related to the subsequent treatments used and, above all, to crisis management.

The results obtained by including in the analysis the data of the OLE of the trial are shown in table Appendices 7 and 8.

## Sensitivity analysis

The OWSA results are shown in the tornado diagram (Fig. 2). Compared to each of the third-generation ASMs included in the analysis, the utility value for non-responders was found to have the most significant impact on the cost-effectiveness results.

The results of the PSA are presented in Figure 3, which shows the cost-effectiveness plane and CEAC for each comparator. The majority of iterations shown in the cost-effectiveness plane lie in the southeast quadrant, demonstrating the cost-effectiveness of cenobamate. Also, the CEAC illustrates the probability of cenobamate being cost-effective at various willingness-to-pay thresholds.

## Discussion

The increasing availability of treatment options for patients with DRE and the rising costs associated with these treatments highlight the importance of conducting detailed economic evaluations in this field (61). These evaluations are

**TABLE 3 - Utility and disutility values**

| Health state                                                       | Value (N) | Duration (days) | Utility Value Source       |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|----------------------------|
| Utility                                                            |           |                 |                            |
| No response                                                        | 0.50      | 28.00           | [60]                       |
| Moderate response                                                  | 0.57      | 28.00           |                            |
| High response                                                      | 0.61      | 28.00           |                            |
| Very high response                                                 | 0.61      | 28.00           |                            |
| Complete response                                                  | 0.65      | 28.00           |                            |
| VNS                                                                | 0.50      | 28.00           | Assumed equals no response |
| Post-VNS                                                           | 0.56      | 28.00           | Calculated                 |
| Surgery                                                            | 0.50      | 28.00           | Assumed equals no response |
| Post- Surgery                                                      | 0.61      | 28.00           | Calculated                 |
| Subsequent ASM treatment                                           | 0.55      | 28.00           | Calculated                 |
| Disutility                                                         |           |                 |                            |
| Related to adverse events, for the titration and maintenance phase | -0.06     | 28.00           | [61]                       |
| Related to adverse events, for subsequent ASM treatment            | -0.06     | 28.00           |                            |
| Related to voice alteration                                        | -0.16     | 182.63          | [72], [73]                 |
| Related to cough, dyspnea                                          | -0.16     | 365.25          |                            |
| Related to pain                                                    | -0.05     | 365.25          |                            |
| Related to paresthesia                                             | -0.01     | 273.94          |                            |
| Related to infection                                               | -0.11     | 182.63          |                            |
| Related to neurological complications                              | -0.20     | 182.63          | [74], [75], [76], [77]     |
| Related to infection                                               | -0.11     | 91.31           |                            |
| Related to aseptic meningitis                                      | -0.20     | 91.31           |                            |
| Related to deep vein thrombosis/pulmonary embolus                  | -0.22     | 91.31           |                            |
| Related to intracranial hematoma                                   | -0.25     | 91.31           |                            |
| Related to pneumonia                                               | -0.64     | 91.31           |                            |
| Related to CSF leakage                                             | -0.28     | 91.31           |                            |
| Related to hydrocephalus                                           | -0.28     | 91.31           |                            |

**TABLE 4 - Cost-effectiveness analysis results**

|                         | Total costs  | Total QALYs | Incremental costs | Incremental QALYs | ICER     |
|-------------------------|--------------|-------------|-------------------|-------------------|----------|
| Cenobamate              | 151,794.72 € | 7.54        |                   |                   |          |
| Lacosamide              | 167,751.43 € | 6.91        | -15,956.71 €      | 0.63              | Dominant |
| Perampanel              | 174,221.54 € | 6.85        | -22,426.82 €      | 0.68              | Dominant |
| Brivaracetam            | 177,385.43 € | 6.82        | -25,590.71 €      | 0.71              | Dominant |
| Eslicarbazepine acetate | 184,492.60 € | 6.58        | -32,697.88 €      | 0.95              | Dominant |

**TABLE 5 - Results by cost category**

| Cost item                                       | Cenobamate   | Brivaracetam | Lacosamide   | Eslicarbazepine acetate | Perampanel   |
|-------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------|--------------|
| Treatment cost                                  | 23,755.22 €  | 13,136.54 €  | 6,556.97 €   | 14,932.63 €             | 11,336.97 €  |
| Cost of subsequent ASM treatments               | 9,160.18 €   | 11,539.44 €  | 12,152.05 €  | 9,668.11 €              | 12,413.58 €  |
| Monitoring costs associated with administration | 5,102.53 €   | 4,656.00 €   | 4,563.42 €   | 5,002.47 €              | 4,497.12 €   |
| Follow-up cost                                  | 2,091.83 €   | 2,637.26 €   | 2,581.69 €   | 2,739.44 €              | 2,601.92 €   |
| Seizure management cost                         | 110,600.42 € | 144,736.70 € | 141,251.65 € | 151,045.08 €            | 142,588.62 € |
| Adverse event management costs                  | 1,084.54 €   | 679.49 €     | 645.65 €     | 1,104.86 €              | 783.34 €     |
| Total                                           | 151,794.72 € | 177,385.43 € | 167,751.43 € | 184,492.60 €            | 174,221.54 € |

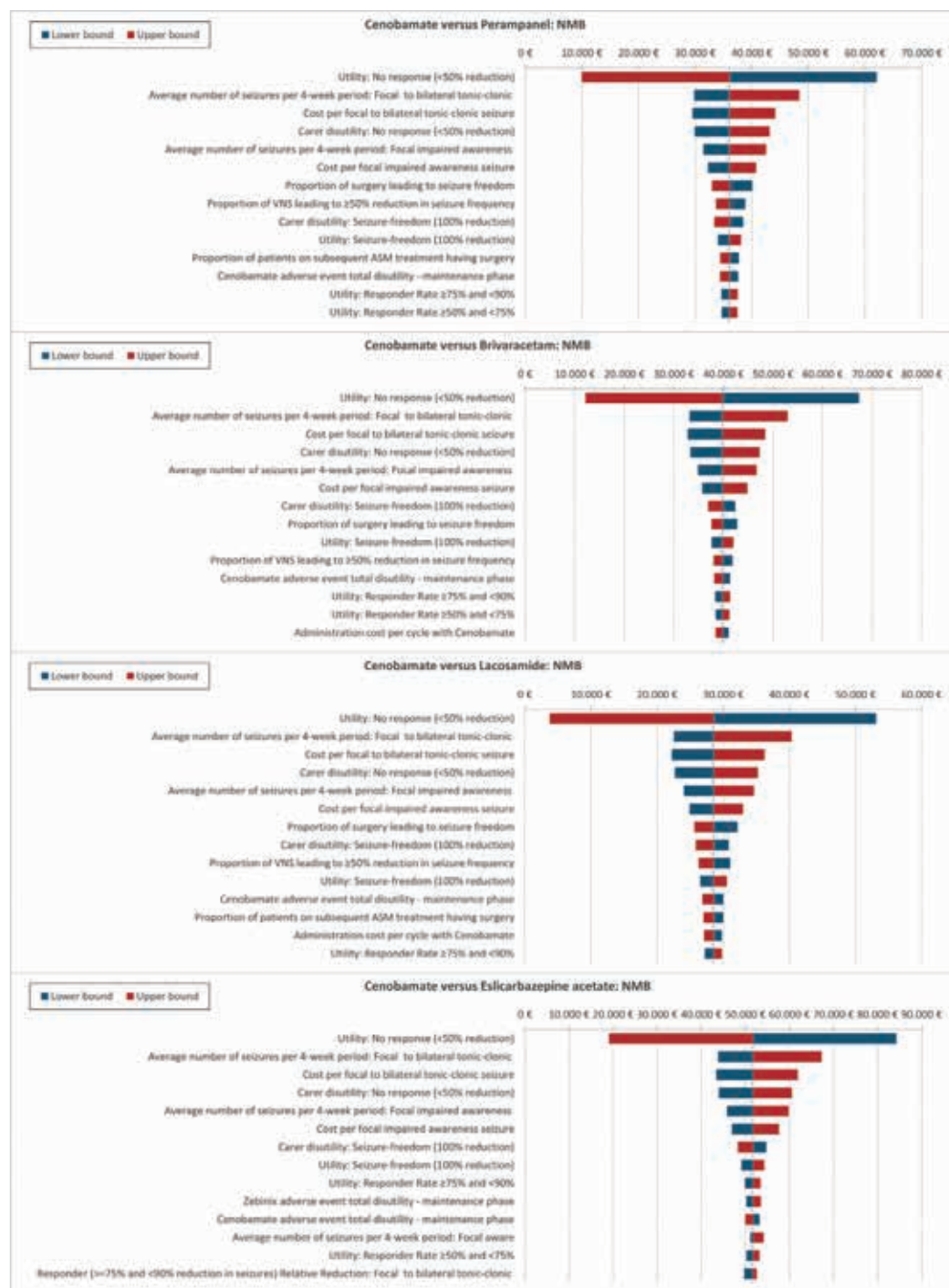


FIGURE 2 - Tornado diagram.

essential to determine the economic sustainability of new drugs and therapies, ensure the efficient use of healthcare resources, and guarantee that patients receive the best possible care without placing excessive burdens on healthcare systems. Analyzing the cost-effectiveness of various treatments can help policymakers make more informed decisions and optimize the allocation of public and private funds for epilepsy management.

Previous studies have demonstrated the clinical benefits of cenobamate compared to other third-generation ASMs,

showing how it leads to reduced healthcare resource utilization, particularly in terms of fewer specialist visits and emergency department admissions (32,61,62).

Cenobamate's efficacy has been studied and proven across all types of focal seizures, including bilateral tonic-clonic seizures, which are associated with an increased risk of morbidity and mortality (63,64). This results in a reduced need for medical care, hospitalization, and pharmacological treatments, as well as a lower social and psychological burden for patients and their caregivers.



FIGURE 3 - Cost-effectiveness plane and acceptability curve.

This study also revealed that reducing and controlling seizures leads to a lower total cost for cenobamate compared to the alternative treatments due to the reduction in other cost components contributing to the overall expenditure per patient. Cenobamate was associated with a per-patient cost of €151,794.72, compared to €167,751.43 for lacosamide, €174,221.54 for perampanel, €177,385.43 for brivaracetam and €184,492.60 for eslicarbazepine acetate, making it dominant over all the alternatives considered.

Specifically, cenobamate was associated with lower costs related to seizure management, totaling €110,600.42, compared to €144,736.70 for brivaracetam, €141,251.65 for lacosamide, €142,588.62 for perampanel and €151,045.08 for eslicarbazepine acetate.

The relationship between the clinical and economic benefits of cenobamate compared to third-generation ASMs has been analyzed in other studies, which highlighted the incremental benefit of cenobamate over these ASMs (28,65-68).

Notably, the study by Villanueva et al. (68) found that cenobamate had the lowest values at all doses for both the  $\geq 50\%$  response rate and seizure freedom compared to the alternatives. In terms of costs per  $\geq 50\%$  response rate, cenobamate was associated with the lowest values at the defined daily dose (DDD), while lacosamide and eslicarbazepine acetate had the lowest values at their minimum and maximum doses, respectively.

In our study, treatment with cenobamate was associated with 7.54 QALYs and total costs of €151,794.72 per patient, consistent with the findings of Laskier et al. (28), where cenobamate was dominant over all comparators, with the lowest cost and the highest QALY gain compared to other third-generation ASM therapies. Compared to the cited study, which estimated the cost-effectiveness of cenobamate in the UK context, the sources used for efficacy data were the same except for RR and odds ratios used to estimate the effectiveness and incidence of adverse events for the comparators.

Moreover, the use of cenobamate has been shown to have positive effects on the quality of life, an area that is significantly compromised in people with epilepsy (68). Studies examining this aspect have reported a marked improvement in QoL resulting from the use of cenobamate (69,70).

In this study, cenobamate's total QALYs were 7.54, compared to 6.91 for lacosamide, 6.85 for perampanel, 6.82 for brivaracetam, and 6.58 for eslicarbazepine acetate.

Cenobamate emerges as a particularly advantageous therapy, not only for reducing the number of seizures and associated burden but also for lowering overall management costs, proving to be dominant compared to alternative therapies.

However, the study's results should be interpreted in the context of certain limitations. One limitation is the lack of published data on alternative treatments and resource use, with most data obtained through input from clinical experts. Also, a potential limitation is that the extrapolation of long-term treatment discontinuation is based on a generalized gamma parametric distribution, which, despite being supported by clinical opinion and statistical criteria, may not fully capture real-world treatment persistence. A further limitation concerns the estimated cost of adverse events,

which may be underestimated since the cost of a specialist visit has been assumed for all events. However, as the degree of adverse events is not known, this approach was found to be the most conservative in order to provide an estimate of the cost associated with adverse events. Another limitation is the absence of head-to-head comparative data between the considered therapeutic alternatives. In this regard, indirect comparisons were necessary using a NMA. Despite the uncertainty surrounding the long-term efficacy and safety of cenobamate and its comparators, due to the lack of direct comparative studies, NMA offers the opportunity to synthesize evidence from clinical trials and compare treatments that have not been directly assessed in single studies.

Finally, with the aim of conducting a direct comparison between cenobamate and the most innovative and widely used therapies in clinical practice, older-generation ASMs were excluded from the analysis.

## Conclusion

The cost-effectiveness analysis demonstrated that cenobamate is a more effective therapeutic alternative than brivaracetam, lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel for the treatment of FOS. Despite a slight increase in acquisition costs, treatment with cenobamate generates significant cost offsets and improves the quality of life due to better seizure control and increased quality-adjusted life expectancy. The improvement in quality of life is reflected in higher response rates (seizure reduction  $>50\%$ ) and remission rates (patients achieving 100% seizure reduction) compared to the analyzed alternatives. The cost-effectiveness analysis shows that cenobamate is dominant over all the alternatives evaluated.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Financial Support:** This study was funded by Angelini Pharma S.p.a.

## References

1. World Health Organization. "Epilepsy: a public health imperative" [Online](#) (Accessed October 2024)
2. Mesraoua B, Deleu D, Hassan AH, et al. Dramatic outcomes in epilepsy: depression, suicide, injuries, and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(9):1473-1480. [CrossRef PubMed](#)
3. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185-191. [CrossRef PubMed](#)
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017;88(3):296-303. [CrossRef PubMed](#)
5. Baulac M, de Boer H, Elger C, et al. Epilepsy priorities in Europe: a report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia.* 2015;56(11):1687-1695. [CrossRef PubMed](#)
6. Mennini FS. The potential impact of PNNR on the management of patients with epilepsy. *Global & Regional Health Technology Assessment.* 2022;9(Suppl 2):1-3. [CrossRef](#)
7. Giussani G, Cricelli C, Mazzoleni F, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Italy based on a nationwide database. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):228-232. [CrossRef PubMed](#)

8. Zaccara G, Citerio G, Del Gaudio A, et al. Clinical pathways of epileptic seizures and status epilepticus: results from a survey in Italy. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1571-1575. [CrossRef PubMed](#)
9. Giussani G, Franchi C, Messina P, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia.* 2014;55(10):1526-1533. [CrossRef PubMed](#)
10. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia.* 2012;53(8):1282-1293. [CrossRef PubMed](#)
11. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15(1):106-115. [CrossRef PubMed](#)
12. Fisher RS. The new classification of seizures by the International League against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(6):48. [CrossRef PubMed](#)
13. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, et al. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):110-118. [CrossRef PubMed](#)
14. Gupta S, Ryvlin P, Faught E, et al. Understanding the burden of focal epilepsy as a function of seizure frequency in the United States, Europe, and Brazil. *Epilepsia Open.* 2017;2(2):199-213. [CrossRef PubMed](#)
15. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-286. [CrossRef PubMed](#)
16. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, et al. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2018;59(12):2179-2193. [CrossRef PubMed](#)
17. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008;49(7):1230-1238. [CrossRef PubMed](#)
18. Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(1):38-48. [CrossRef PubMed](#)
19. Chung SS, French JA, Kowalski J, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology.* 2020;94(22):e2311-e2322. [CrossRef PubMed](#)
20. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-1077. [CrossRef PubMed](#)
21. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70. [CrossRef PubMed](#)
22. Mecarelli O, Di Gennaro G, Vigeveno F. Unmet needs and perspectives in management of drug resistant focal epilepsy: an Italian study. *Epilepsy Behav.* 2022;137(Pt A):108950. [CrossRef PubMed](#)
23. Silva B, Canas-Simião H, Cordeiro S, et al. Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2019;100(Pt A):106525. [CrossRef PubMed](#)
24. Luoni C, Canevini MP, Capovilla G, et al. A prospective study of direct medical costs in a large cohort of consecutively enrolled patients with refractory epilepsy in Italy. *Epilepsia.* 2015;56(7):1162-1173. [CrossRef PubMed](#)
25. Allers K, Essue BM, Hackett ML, et al. The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2015;15(1):245. [CrossRef PubMed](#)
26. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2015. Osmed. [Online](#) (Accessed October 2024)
27. Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE, et al. Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2023;64(4):843-856. [CrossRef PubMed](#)
28. Husureau D, Drummond M, Petrou S, et al. ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. *Value Health.* 2013;16(2):231-250. [CrossRef PubMed](#)
29. French JA, Chung SS, Krauss GL, et al. Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia.* 2021;62(9):2142-2150. [CrossRef PubMed](#)
30. Associazione Italiana Economia Sanitaria (AIES), Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie.* 2009;10(2):91-99. [Online](#)
31. Mulheron S, Leahy TP, McStravick M, Doran R, Delanty N. A comparison of cenobamate with other newer anti-seizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: A systematic review and network meta-analysis. *Seizure.* 2024;118:80-90. [CrossRef PubMed](#)
32. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia.* 2020;61(6):1099-1108. [CrossRef PubMed](#)
33. O'Brien TJ, Borghs S, He QJ, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life outcomes with adjunctive brivaracetam treatment at individualized doses in patients with epilepsy: an up to 11-year, open-label, follow-up trial. *Epilepsia.* 2020;61(4):636-646. [CrossRef PubMed](#)
34. Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, et al.; SP615 Study Investigators. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav.* 2014;41:164-170. [CrossRef PubMed](#)
35. Hufnagel A, Ben-Menachem E, Gabbai AA, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbapazine acetate as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in adults with epilepsy: results of a 1-year open-label extension study. *Epilepsy Res.* 2013;103(2-3):262-269. [CrossRef PubMed](#)
36. Halász P, Cramer JA, Hodoba D, et al. BIA-2093-301 Study Group. Long-term efficacy and safety of eslicarbapazine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2010 Oct;51(10):1963-9. [CrossRef](#)
37. Krauss GL, Perucca E, Kwan P, et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia.* 2018;59(4):866-876. [CrossRef PubMed](#)
38. Picot MC, Jaussent A, Neveu D, et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5-year follow-up study. *Epilepsia.* 2016;57(10):1669-1679. [CrossRef PubMed](#)
39. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure.* 2018;58:120-126. [CrossRef PubMed](#)
40. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology.* 2016;86(21):1938-1944. [CrossRef PubMed](#)

41. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, et al. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2015;56(2):291-296. [CrossRef PubMed](#)
42. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Tavole di mortalità della popolazione residente. [Online](#) (Accessed October 2024)
43. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, et al. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: results from a 30-year cohort study. *Epilepsia*. 2013;54(3):495-501. [CrossRef PubMed](#)
44. Archivio Farmadati. [Online](#) (Accessed October 2024)
45. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto caratteristiche del prodotto. Ontozry [Online](#) (Accessed October 2024)
46. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC). Defined Daily Dose (DDD). [Online](#): (Accessed October 2024)
47. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto caratteristiche del prodotto. Zebinix. [Online](#) (Accessed October 2024)
48. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto caratteristiche del prodotto. Vimpat. [Online](#) (Accessed October 2024)
49. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto caratteristiche del prodotto. Nubriveo. [Online](#) (Accessed October 2024)
50. Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). Riassunto caratteristiche del prodotto. Fycompa. [Online](#) (Accessed October 2024)
51. Ministero della Salute. Decreto tariffe del 23 giugno 2023. [Online](#) (Accessed October 2024)
52. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Conto annuale della ragioneria dello Stato 2021. [Online](#) (Accessed October 2024)
53. Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. [Online](#) (Accessed October 2024)
54. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero (Dati SDO 2020). [Online](#) (Accessed October 2024)
55. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. 2006. [CrossRef](#).
56. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery: a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia*. 2013;54(5):840-847. [CrossRef PubMed](#)
57. M. Panebianco, A. Rigby, J. Weston, and A. G. Marson. Vagus nerve stimulation for partial seizures. 2015, Issue 4 [CrossRef](#).
58. Flint I, Medjedovic J, Drogon O'Flaherty E, et al. Mapping analysis to predict SF-6D utilities from health outcomes in people with focal epilepsy. *Eur J Health Econ*. 2023;24(7):1061-1072. [CrossRef PubMed](#)
59. de Kinderen RJA, Wijnen BF, van Breukelen G, et al. From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: A time trade-off study. *Epilepsy Res*. 2016;125:24-31. [CrossRef PubMed](#)
60. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, et al. Third-generation anti-seizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Drugs*. 2022;82(2):199-218. [CrossRef PubMed](#)
61. Privitera M, Richy FF, Schabert VF. Indirect treatment comparison of cenobamate to other ASMs for the treatment of uncontrolled focal seizures. *Epilepsy Behav*. 2022;126:108429. [CrossRef PubMed](#)
62. Whitney R, Donner EJ. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and their mitigation. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(2):7. [CrossRef PubMed](#)
63. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2017;88(17):1674-1680. [CrossRef PubMed](#)
64. Ángel Calleja M, Navarro A, Serratos JM, et al. Determination of the economically justifiable price of cenobamate in the treatment of focal-onset seizures in adult patients with drug-resistant epilepsy in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2022;22(7):1127-1136. [CrossRef PubMed](#)
65. Villanueva V, Serratos JM, Toledo M, et al. Number needed to treat and associated cost analysis of cenobamate versus third-generation anti-seizure medications for the treatment of focal-onset seizures in patients with drug-resistant epilepsy in Spain. *Epilepsy Behav*. 2023;139:109054. [CrossRef PubMed](#)
66. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL. Cenobamate for focal onset seizures in epilepsy. 2021. [Online](#) (Accessed October 2024)
67. Ioannou P, Foster DL, Sander JW, et al. The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain Behav*. 2022;12(9):e2589. [CrossRef PubMed](#)
68. Elizebeth R, Zhang E, Coe P, et al. Cenobamate treatment of focal-onset seizures: quality of life and outcome during up to eight years of treatment. *Epilepsy Behav*. 2021;116:107796. [CrossRef PubMed](#)
69. Catalán-Aguilar J, Hampel KG, Cano-López I, et al. Prospective study of cenobamate on cognition, affectivity, and quality of life in focal epilepsy. *Epilepsia Open*. 2024;9(1):223-235. [CrossRef PubMed](#)
70. Oppong R, Kaambwa B, Nuttall J, et al. The impact of using different tariffs to value EQ-5D health state descriptions: an example from a study of acute cough/lower respiratory tract infections in seven countries. *Eur J Health Econ*. 2013;14(2):197-209. [CrossRef PubMed](#)
71. Matza LS, Deger KA, Vo P, et al. Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Qual Life Res*. 2019;28(9):2359-2372. [CrossRef PubMed](#)
72. Mangen MJJ, Huijts SM, Bonten MJM, et al. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):208. [CrossRef PubMed](#)
73. McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):992-1003. [CrossRef PubMed](#)
74. Chotai S, Parker SL, Sivaganesan A, et al. Effect of complications within 90 days on patient-reported outcomes 3 months and 12 months following elective surgery for lumbar degenerative disease. *Neurosurg Focus*. 2015;39(6):E8. [CrossRef PubMed](#)
75. Utne KK, Tavoly M, Wik HS, et al. Health-related quality of life after deep vein thrombosis. *Springerplus*. 2016;5(1):1278. [CrossRef PubMed](#)

# Healthcare of patients with immunoglobulin A nephropathy through a retrospective observational study of Italian administrative data

Luigi Biancone<sup>1</sup>, Gaetano La Manna<sup>2,3</sup>, Letizia Dondi<sup>4</sup>, Leonardo Dondi<sup>4</sup>, Giulia Ronconi<sup>4</sup>, Silvia Calabria<sup>4</sup>, Irene Dell'Anno<sup>4</sup>, Carlo Piccinni<sup>4</sup>, Immacolata Esposito<sup>5</sup>, Alice Addesi<sup>5</sup>, Nello Martini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Nephrology Dialysis and Transplantation, Department of Medical Sciences, Città Della Salute e Della Scienza Hospital and University of Turin, Turin - Italy

<sup>2</sup>Nephrology Dialysis and Kidney Transplant Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna - Italy

<sup>3</sup>Department of Medical and Surgical Science (DIMEC), Alma Mater Studiorum – University of Bologna, Bologna - Italy

<sup>4</sup>Fondazione ReS (Ricerca e Salute), Research and Health Foundation, Rome - Italy

<sup>5</sup>Drugs and Health Srl, Rome - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a rare disease poorly described in real-world settings. This observational retrospective study aimed to assess the direct healthcare burden of new IgAN patients on the Italian National Healthcare Service (SSN).

**Methods:** From the Fondazione Ricerca e Salute's database (administrative healthcare data of ~5.5 million inhabitants/year), inpatients with new potential in-hospital biopsy-verified IgAN from 2016 to 2019 were identified. Dispensations of IgAN-recommended and other drugs, kidney replacement therapies (KRT), hospital and emergency department (ED) admissions, local outpatient specialist care, and related direct costs were assessed throughout a 3-year follow-up.

**Results:** New IgAN patients (n = 292) were identified (incidence/year: 1.25/100 000 inhabitants); 64% of patients were male; the median age was 41 (27; 57) years. Annual consumption of most healthcare resources decreased from Year 1 to 3: from 90% to 84% of patients received  $\geq 1$  IgAN-recommended drug; from 100% (due to selection criteria) to 15% of patients underwent overnight hospitalizations; from 8% to 3% patients underwent day hospitalizations; from 31% to 21% patients underwent  $\geq 1$  ED access; from 87% to 85% patients received local outpatient specialist services. Of all patients, 2–4% were treated with KRT, and ~91% received other drugs. The per capita mean total annual cost was €7441 in Year 1 (hospitalizations accounting for 73% due to selection criteria), €3497 in Year 2, and €3243 in Year 3 (drugs accounting for 51%, mostly attributable to other drugs).

**Conclusion:** This real-world study shows a substantial direct healthcare burden for new IgAN patients arising from IgAN-specific care and comorbidities.

**Keywords:** Comorbidity, Delivery of health care, Health care costs, Immunoglobulin A nephropathy, Pharmaceutical services

## Introduction

Immunoglobulin A nephropathy (IgAN) is a rare disease that, by accumulating IgA-containing immune complexes in the kidney glomeruli, leads to chronic kidney inflammation (1). IgAN is the most common primary glomerulonephritis

worldwide (2). Kidney biopsy is currently the only way to confirm the diagnosis (3,4). The reported incidence and prevalence rates vary greatly across Europe and worldwide, given the highly variable clinical presentation of IgAN that also includes asymptomatic cases, and information still mainly comes from registries of patients with biopsy-verified IgAN (1–3). Based on the Italian Registry of Renal Biopsies from 1996 to 2000, the annual incidence of IgAN in patients of all ages was 0.84/100,000 (3). According to a more recent study of native kidney biopsies in adults from a northeastern Italian area, IgAN incidence was 1.22/100,000, and this rate was almost constant from 1998 to 2010 (5). Despite the still limited studies looking at the different stages of life, differences between pediatric and adult IgAN exist and are still unclear (3,6); indeed, IgAN is more common in adults, where

Received: November 22, 2024

Accepted: April 8, 2025

Published online: May 15, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Silvia Calabria

email: [calabria@fondazioneres.it](mailto:calabria@fondazioneres.it)



it presents a more severe disease and often progresses to kidney failure (KF) within 20 years from diagnosis.

IgAN is often a progressive disease associated with proteinuria, hypertension, kidney injury, upper respiratory tract infections, and inflammatory bowel diseases (IBD), and its prognosis is worst among older patients who are generally diagnosed with advanced kidney disease stage (2,3,6). The progression of IgAN is generally slow, but its clinical course varies widely, with up to 40-50% of patients requiring kidney replacement therapy (KRT) (i.e., dialysis/kidney transplantation) within 20 years from diagnosis (2,7-9). If disease progression cannot be efficiently slowed or prevented with current treatments, KF can occur at a relatively young age, with a substantial impact on quality of life (QoL), daily living, and ability to work (1,2,8-10).

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines for the management of glomerular diseases recommend supportive care (SC) as first-line treatment, including renin-angiotensin system inhibitors (RASIs), blood pressure control, cardiovascular disease management and lifestyle modification (4). Other options, such as corticosteroids, non-steroidal immunosuppressive agents, and tonsillectomy, are controversial and recommended only for selected cases (4,11,12). Recently, new therapeutic strategies have been authorized by the European Medicines Agency (EMA) (i.e., enteric-coated budesonide and sparsentan), and research is underway for non-immunosuppressive and immunosuppressive drugs (4,13). As of now, among the most recent EMA authorizations, sparsentan and enteric-coated budesonide have entered the Italian market in 2024 and are reimbursed by the Italian National Healthcare Service (Servizio Sanitario Nazionale - SSN) for treating patients with IgAN at high risk of progressive kidney function decline (14,15). Specifically, sparsentan is supplied through the principle of compassionate use; that is, the way the SSN reimburses orphan drugs until safety and efficacy evidence is provided to release Italian marketing authorization (16). Therefore, to date, in Italy, there remain unmet clinical needs in terms of reducing proteinuria, long-term stabilization of kidney function, and a significant risk of toxicity associated with corticosteroid therapy (17). Moreover, evidence on the burden of illness, healthcare resource utilization, and economic impact of IgAN is still limited and heterogeneous, highlighting the need for more real-world studies (1,18).

This observational retrospective study of Italian administrative healthcare data aimed to identify patients potentially affected by IgAN and to describe their clinical characteristics, overall survival, and impact on the SSN in terms of healthcare resource consumptions and related direct costs in a 3-year follow-up.

## Methods

### Data source

The Fondazione Ricerca e Salute (ReS) database collects and integrates the administrative healthcare data that Italian Local and Regional Healthcare Authorities are obliged to provide annually to the Italian Ministry of Health for reimbursement purposes because SSN provides universal coverage.

The ReS database includes information from 5.7 million inhabitants per year (from 2014 to 2022), representing ~9% of the Italian population. Its distribution by age group is consistent with that obtained by the Italian Institute of Statistics (Fig. S1) (19). More information about Fondazione ReS and its database is available in the Supplementary file.

Data were anonymized at source and provided in aggregated form according to European Regulations 2014/536 (20) and 2016/679 (21), as agreed by the regional/local authorities that own the data. Informed consent was waived according to the specific Italian Privacy Authority's provision (22). Ethical approval was waived according to the European Regulation 2014/536 (20); moreover, it is not required by the most recent national legislation on observational studies, which requires the Ethic Committee's positive opinion only for prospective observational studies, without reference to retrospective ones (23).

### Study cohort identification

From the total population available in the ReS database from 2016 to 2019 (4-year accrual period), individuals with an analyzable 2-year lookback period were selected. Among these, patients potentially affected by IgAN were identified based on an algorithm combining in-hospital codes for the diagnosis of glomerulonephritis and the procedure of kidney biopsy in the same hospital discharge form (Table S1) because a specific diagnosis code for IgAN is lacking in the Italian version of the ICD-9-CM. The date of the first in-hospital potential identification of IgAN (i.e., glomerulonephritis and kidney biopsy) was considered as the index date. Patients with the same selection codes for 24 months preceding the index date were excluded in order to analyze only potential incident patients. Patients with in-hospital diagnosis codes identifying other nephropathies within 12 months following the index date were excluded to reduce the possibility of including patients diagnosed with other forms of primary and secondary glomerulonephritis; moreover, patients supplied with insulin in the lookback period were excluded because of the data potentially being affected by diabetic nephritis at accrual (Table S1). Because of the difficulty of identifying IgAN in real-world clinical practice and the limitations that affect administrative health data, the proposed algorithm has finally identified a study cohort that is mainly, but not exclusively, composed of patients with IgAN.

### Demographics and clinical characteristics

At baseline (i.e., index date and 2-year lookback period; Figure S2), patients were characterized by sex, age, and frequency of analyzable relevant comorbidities (Table S2), namely arterial hypertension, dyslipidemias, chronic obstructive airway diseases, neoplasia, thyroid diseases, diabetes mellitus (DM), depression, chronic liver diseases, coronary artery disease, IBDs, rheumatoid arthritis, cerebrovascular diseases, heart failure, and arrhythmias. Prevalence rates of arterial hypertension, dyslipidemias, DM, and IBDs were also assessed throughout the 3-year follow-up period in case they may have been diagnosed after the IgAN identification.

The all-cause mortality was assessed by calculating the overall survival (OS) throughout the 3 years from the index date. The 3-year OS was estimated through the Kaplan–Meier estimator.

### Healthcare resource utilization analyses

The study cohort was observed for 3 years following the index date (Years 1,2, and 3; Fig. S2). Each follow-up year was analyzed separately, considering the number of living patients at the beginning of each period and not withdrawn from the database, to provide the following information:

- drugs recommended for IgAN (Table S3) and other drugs dispensed, according to the KDIGO guidelines (4);
- annual frequency of KRT (Table S3);
- annual overnight and day hospitalizations, and emergency department (ED) accesses;
- local outpatient specialist services (i.e., diagnostics, invasive/non-invasive procedures), with a focus on some specific procedures (Table S3); per capita mean annual direct healthcare costs reimbursed by the SSN, which were provided by single cost items (i.e., pharmaceuticals, hospitalizations, local outpatient specialist services) and resulting from the integration of all administrative healthcare databases.

Direct healthcare costs were assessed annually as follows:

- pharmaceutical expenses derived from drugs dispensed by community and hospital pharmacies and reimbursed by the SSN (inclusive of value-added tax), which were split into IgAN-recommended and other drugs;
- in-hospital expenses were calculated through the diagnosis-related group classification (DRG) system tariffs, where each DRG code corresponded to all in-hospital care (from admission to discharge) in their entirety and complexity, without distinguishing single performed services. This item was split into overnight and day hospitalizations;
- costs for local outpatient specialist care were assessed through the current national fees listed in the 2017 version of the Italian “Nomenclature tariffario” (24) and were split into dialysis treatments and other services.

### Statistical analyses

Continuous variables are described as means  $\pm$  standard deviation and median (interquartile range). Categorical variables are provided using frequencies and percentages within each category. Data extraction was performed using Oracle SQL Developer, Italian version 18.1.0.095 (Redwood City, CA, USA). Descriptive statistics were performed using Microsoft Excel Office 365 (Microsoft Company, Redmond, WA, USA). Survival analysis was conducted using RStudio software (version 2022.07.2; Boston, MA, USA), an integrated development environment for the R programming language.

## Results

### Demographics and clinical characteristics

During the 4-year accrual period, 292 new patients potentially affected by IgAN were identified in the ReS database

(Figure 1). The mean annual incidence was 1.25 new patients potentially affected by IgAN per 100,000 inhabitants.

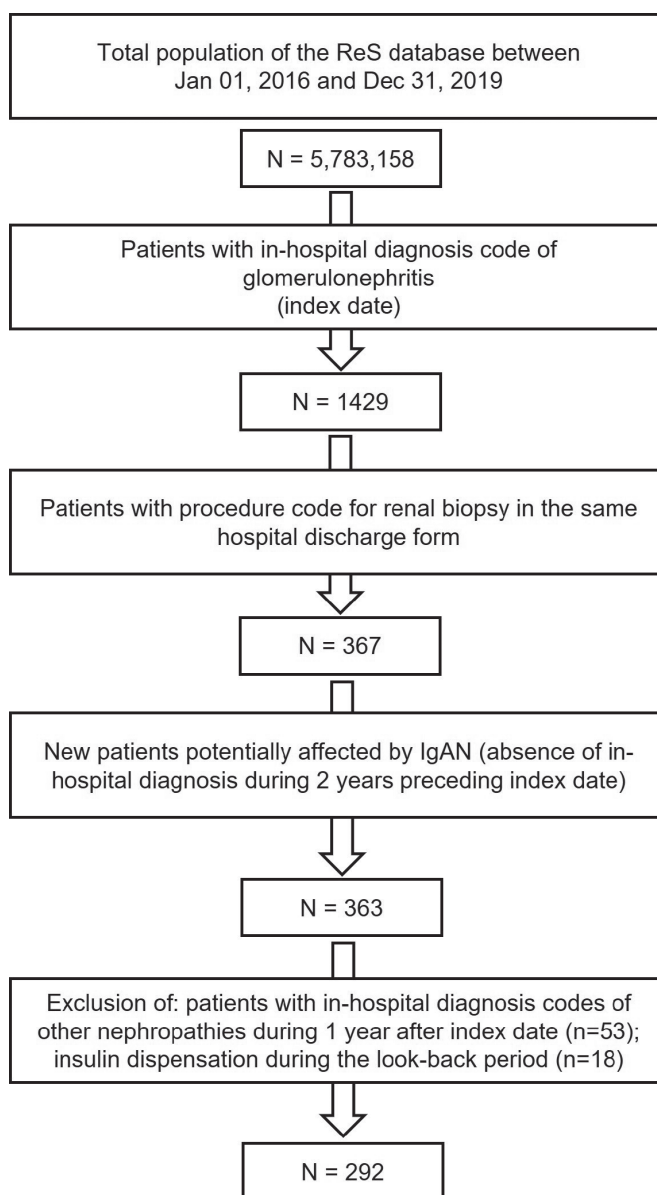


**FIGURE 1** - Identification of patients with a new potential diagnosis of IgAN from 2016 to 2019 within the ReS database.

Males comprise 64% of the study cohort, and the median age at onset was 41 years (27; 57) (Table 1). At least one relevant comorbidity was identified in 68.2% of patients; notably, more than half of the cohort presented with arterial hypertension, 19.9% with dyslipidemia, and 13.7% with chronic obstructive airway diseases (Table 1).

The analysis of all-cause mortality revealed a favorable 3-year survival rate of 97.2% (95% CI: 94.4-98.6) in study patients. The mean age of patients who died for all causes during the 3-year observation period was 71.6 years.

**TABLE 1** - Demographics and clinical characteristics of the study population of patients with a new potential identification of immunoglobulin A nephropathy from 2016 to 2019, at the baseline

| Category                                          | Patients with a new potential identification of IgAN (N = 292) |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Males (n; n/N%)                                   | 188; 64.4                                                      |
| Mean age (standard deviation)                     | 41 (19)                                                        |
| Median age (Q1; Q3)                               | 41 (27; 57)                                                    |
| <b>Distribution by age group, years (n; n/N%)</b> |                                                                |
| <18                                               | 47; 16.1                                                       |
| 18-29                                             | 40; 13.7                                                       |
| 30-39                                             | 48; 16.4                                                       |
| 40-49                                             | 54; 18.5                                                       |
| 50-59                                             | 47; 16.1                                                       |
| 60-69                                             | 40; 13.7                                                       |
| 70-79                                             | 12; 4.1                                                        |
| ≥80                                               | 4; 1.4                                                         |
| <b>Comorbidities at baseline (n; n/N%)</b>        |                                                                |
| Arterial hypertension                             | 163; 55.8                                                      |
| Dyslipidemia                                      | 58; 19.9                                                       |
| Chronic obstructive airway diseases               | 40; 13.7                                                       |
| Cancer                                            | 31; 10.6                                                       |
| Thyroid diseases                                  | 25; 8.6                                                        |
| Diabetes mellitus                                 | 20; 6.8                                                        |
| Depression                                        | 15; 5.1                                                        |
| Chronic liver diseases                            | 13; 4.5                                                        |
| Coronary artery disease                           | 12; 4.1                                                        |
| Inflammatory bowel disease                        | 9; 3.1                                                         |
| Rheumatoid arthritis                              | 5; 1.7                                                         |
| Cerebrovascular diseases                          | 4; 1.4                                                         |
| Heart failure                                     | 3; 1.0                                                         |
| Arrhythmias                                       | 3; 1.0                                                         |

### Healthcare resource utilization analyses

At least one IgAN-recommended drug was dispensed to 89.7% of patients during Year 1 (Table 2). The treatment rate dropped by 4.2 percentage points in Year 2 and by a further 1.6 points in Year 3. The most frequently dispensed drugs in Year 1 were angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs; 63.0% of patients) and corticosteroids for systemic use (58.2%). Their utilization rates dropped to 56.2% and 32.8%, respectively, in Year 3 (Table 2). Other drugs were dispensed to ~91% of patients throughout the 3-year follow-up; proton pump inhibitors, vitamin D analogs, and penicillins (including  $\beta$ -lactamase inhibitors) were the most frequent.

During Year 1, given the criteria on which the identification algorithm was based, the entire study cohort was admitted to overnight hospitalization at least once (Table 3). Overall, 1.4 hospitalizations per patient were recorded, with an average stay of 9.6 days. About 8% of the cohort was admitted for day hospitalizations. At least one access to the ED occurred in 30.8% of patients. Chronic kidney disease (CKD) was the most common cause of admissions to hospital and ED; notably, 67.8% and 2.7% of patients were admitted to overnight and day hospitalizations, respectively, because of KF diagnosis.

During Year 2, 20.5% of the analyzable patients were admitted to at least one overnight hospitalization for an average stay of 9 days (Table 3). Again, KF was the most frequent cause of hospitalization, followed by diffuse diseases of connective tissue. The rate of day hospitalizations halved compared to Year 1, and 21.2% of patients were admitted to the ED at least once: causes were decreasingly related to renal diseases.

During Year 3, the rate of patients admitted to overnight hospitalizations at least once decreased by 5.2 percentage points compared to the previous year (Table 3). KF and diffuse diseases of connective tissue remained the leading causes of hospitalization, and the average stay was 9.2 days. Day hospitalizations occurred for 2.6% of patients, while ED access remained at 21.5% of patients.

At least one procedure of hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation was performed in 1.7%, 2.5%, and 3.6% of patients during follow-up Years 1, 2, and 3, respectively (Table 4). Patients treated with dialysis (performed only as local outpatient specialist services) doubled throughout the follow-up (i.e., from five to 10 patients), while one patient underwent transplantation each year. The mean annual costs per patient treated with KRT were €18,742 in Year 1, €10,053 in Year 2, and €11,369 in Year 3 (Table 4).

At least one local outpatient specialist service (Table 5) was provided to 86.6% of patients during both Years 1 and 2 and to 84.7% of patients in Year 3. During Year 1, at least one laboratory test was performed for 76.4% of patients, 78.9% of whom had required urinalysis; at least one unspecified examination occurred for 53.8% of patients, 31.8% of whom were specifically visited by a nephrologist; only three patients (1%) received at least one steroid injection. Throughout the follow-up, the prevalence of local outpatient specialist care performance, other than dialysis treatments, did not differ much from the above findings.

The mean total annual direct healthcare costs per study patient were €7441 (including in-hospital costs at the index date), €3497, and €3243 in Years 1, 2, and 3, respectively (Table 6). Hospitalizations formed the bulk of the mean total cost at Year 1 (72.6%) due to being the main identification criterion of the study cohort, then declined to 33.7%. Pharmacologic treatments accounted for 45.6% and 51.4% of the average total costs in Years 2 and 3, respectively, with other drugs as the leading cost drivers. The economic impact of local outpatient specialist care increased from 7.4% to 14.9% of the average total costs from Years 1 to 3.

**TABLE 2** - The therapeutic approach to the study population of patients with a new potential identification of IgAN from 2016 to 2019, during the 3-year follow-up and by year of follow-up

| Drugs recommended for treating IgAN                 | Patients treated (n; n/N%)    |                               |                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                     | Follow-up Year 1<br>(N = 292) | Follow-up Year 2<br>(N = 283) | Follow-up Year 3<br>(N = 274) |
| At least one dispensation                           | 262; 89.7                     | 242; 85.5                     | 230; 83.9                     |
| Angiotensin-converting enzyme inhibitors            | 184; 63.0                     | 168; 59.4                     | 154; 56.2                     |
| Corticosteroids for systemic use                    | 170; 58.2                     | 107; 37.8                     | 90; 32.8                      |
| Oral therapy                                        | 166; 56.8                     | 101; 35.7                     | 88; 32.1                      |
| Intravenous therapy                                 | 10; 3.4                       | 12; 4.2                       | 8; 2.9                        |
| Angiotensin II receptor blockers                    | 85; 29.1                      | 85; 30.0                      | 81; 29.6                      |
| Immunosuppressants                                  | 50; 17.1                      | 52; 18.4                      | 44; 16.1                      |
| Mycophenolic acid                                   | 24; 8.2                       | 27; 9.5                       | 21; 7.7                       |
| Ciclosporin                                         | 12; 4.1                       | 11; 3.9                       | 7; 2.6                        |
| Tacrolimus                                          | 9; 3.1                        | 10; 3.5                       | 10; 3.6                       |
| Azathioprine                                        | 8; 2.7                        | 9; 3.2                        | 5; 1.8                        |
| Methotrexate                                        | 4; 1.4                        | 3; 1.1                        | 3; 1.1                        |
| Everolimus                                          | 2; 0.7                        | 2; 0.7                        | 2; 0.7                        |
| Golimumab                                           | 2; 0.7                        | 3; 1.1                        | 2; 0.7                        |
| Belimumab                                           | 1; 0.3                        | 3; 1.1                        | 3; 1.1                        |
| Etanercept                                          | 1; 0.3                        | 1; 0.4                        | 1; 0.4                        |
| Vedolizumab                                         | 1; 0.3                        | –                             | 1; 0.4                        |
| Thalidomide                                         | 1; 0.3                        | 1; 0.4                        | –                             |
| Ustekinumab                                         | 1; 0.3                        | 1; 0.4                        | 1; 0.4                        |
| Certolizumab pegol                                  | 1; 0.3                        | 1; 0.4                        | 1; 0.4                        |
| Adalimumab                                          | –                             | 2; 0.7                        | 1; 0.4                        |
| Lenalidomide                                        | –                             | 1; 0.4                        | 1; 0.4                        |
| Sirolimus                                           | –                             | –                             | 1; 0.4                        |
| Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors          | 2; 0.7                        | 2; 0.7                        | 3; 1.1                        |
| Rituximab                                           | –                             | 2; 0.7                        | 1; 0.4                        |
| Other agents acting on the renin-angiotensin system | 1; 0.3                        | 1; 0.4                        | 1; 0.4                        |

## Discussion

This was an observational retrospective cohort study of a large Italian administrative healthcare database collecting data from over 5 million inhabitants, representing ~9% of the Italian population cared for by the SSN in real-world inpatient and outpatient settings. This is one of the very few published real-world analyses of patients potentially affected by IgAN (18). Most knowledge about the epidemiology and management of IgAN comes from studies of patients with biopsy-verified IgAN diagnosis, which is still the most used and recommended way of disease confirmation, especially in Western countries (1). However, reported incidence and prevalence rates of biopsy-verified IgAN are likely to be underestimated, as well as their economic and care burdens, and their comparison is often difficult when coming from

different data sources, populations, geographical contexts, and health system organizations (3,18). IgAN is a highly variable disease for many reasons, including kidney biopsy policies that can vary across the country, both between regions and reference centers, which makes the definition of a true incidence challenging (2,3). This variability should be partly prevented in universal coverage healthcare systems, such as the SSN. However, the integration between findings that come from different data sources, including larger and heterogeneous population-based and cross-sectional studies, such as those of administrative healthcare databases, is necessary to improve the understanding of the real-world impact and unmet needs of patients potentially affected by IgAN.

This study found a possible mean annual incidence of 1.25/100,000 inhabitants in Italy across all age groups. This

**TABLE 3** - Rates of overnight hospitalizations during the 3-year follow-up and by follow-up year. Causes of hospitalization were listed in descending order by the primary diagnosis in the hospital discharge form according to ICD-9-CM codes

| Cause of overnight hospitalization       | Patients hospitalized (n; n/N%) |                               |                               |
|------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                          | Follow-up Year 1<br>(N = 292)   | Follow-up Year 2<br>(N = 283) | Follow-up Year 3<br>(N = 274) |
| At least one overnight hospitalization   | 292; 100.0                      | 58; 20.5                      | 42; 15.3                      |
| Chronic renal failure                    | 198; 67.8                       | 17; 6.0                       | 15; 5.5                       |
| Chronic glomerulonephritis               | 56; 19.2                        | 1; 0.4                        | 2; 0.7                        |
| Acute renal failure                      | 22; 7.5                         | 2; 0.7                        | 2; 0.7                        |
| Diffuse diseases of connective tissue    | 8; 2.7                          | 4; 1.4                        | 3; 1.1                        |
| Purpura and other hemorrhagic conditions | 7; 2.4                          | 2; 0.7                        | –                             |
| Acute glomerulonephritis                 | 8; 2.7                          | –                             | –                             |

ICD-9-CM: international classification of diseases, ninth version, clinical modification.

**TABLE 4** - Rates of performed kidney replacement therapies (i.e., hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation) in terms of proportion of patients treated, and the mean cost per patient treated and per capita, during the 3 years of follow-up and by follow-up year

| Kidney replacement therapy (KRT)  | Patients (n; n/N%) | Mean cost per treated patient (€) | Mean cost per capita (€; % on total cost) |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Follow-up Year 1 (N = 292)</b> |                    |                                   |                                           |
| Hemodialysis                      | 4; 1.4             | 12 911                            | 177; 55.1                                 |
| Peritoneal dialysis               | 1; 0.3             | 3 625                             | 12; 3.7                                   |
| Kidney transplantation            | 1; 0.3             | 38 441                            | 132; 41.1                                 |
| At least one KRT                  | 5; 1.7             | 18 742                            | 321; 100.0                                |
| <b>Follow-up Year 2 (N = 283)</b> |                    |                                   |                                           |
| Hemodialysis                      | 6; 2.1             | 5 322                             | 113; 45.4                                 |
| Peritoneal dialysis               | –                  | –                                 | –                                         |
| Kidney transplantation            | 1; 0.4             | 38 441                            | 136; 54.6                                 |
| At least one KRT                  | 7; 2.5             | 10 053                            | 249; 100.0                                |
| <b>Follow-up Year 3 (N = 274)</b> |                    |                                   |                                           |
| Hemodialysis                      | 10; 8.2            | 7 401                             | 270; 65.1                                 |
| Peritoneal dialysis               | –                  | –                                 | –                                         |
| Kidney transplantation            | 1; 0.4             | 39 684                            | 145; 34.9                                 |
| At least one KRT                  | 10; 3.6            | 11 369                            | 415; 100.0                                |

incidence is slightly higher than the older (from 1996 to 2000) published annual national incidence in Italy of 0.84/100,000 (3) but closer to the most recent incidence found in a northeastern Italian adult population (mean age  $50.4 \pm 17.7$  years) with native kidney biopsies of 1.22/100,000 (2,3,5). The incidence found in this study could be underestimated by the inclusion of only in-hospital kidney biopsies; nevertheless, despite the exclusion of outpatients, it was necessary to associate it with the in-hospital glomerulonephritis diagnosis and make the algorithm more accurate. An overestimation could also have occurred because some patients with other forms of primary and secondary glomerulonephritis could not be

accurately excluded. Ultimately, the study cohort should be considered as mainly, but not necessarily exclusively, composed of patients affected by IgAN.

In line with reported evidence that, in Europe, males are twice more likely than females to develop IgAN (2,6) and that IgAN is more common in adults than in children (3,6,8), this study found a male:female ratio of 1.8:1, and a median age of 41 (27; 57) years at index date.

IgAN is associated with a shortened life in up to 40-50% of patients who progress to KF within 20 years from diagnosis or earlier (2,3,7,9,10). The most excess mortality risk emerges following KF (9,10). There is still an important knowledge

**TABLE 5** - Rates of the most frequent performed local outpatient specialist services during the 3-year follow-up and by follow-up year, in descending order by main grouping of services

| Local outpatient specialist service (main grouping) | Patients (n; n/N%)            |                               |                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                     | Follow-up Year 1<br>(N = 292) | Follow-up Year 2<br>(N = 283) | Follow-up Year 3<br>(N = 274) |
| At least one outpatient specialist service          | 253; 86.6                     | 245; 86.6                     | 232; 84.7                     |
| Laboratory test                                     | 223; 76.4                     | 220; 77.7                     | 200; 73.0                     |
| Urinalysis                                          | 176; 60.3                     | 173; 61.1                     | 156; 56.9                     |
| Creatinine clearance                                | 104; 35.6                     | 100; 35.3                     | 91; 33.2                      |
| Urine protein electrophoresis                       | 7; 2.4                        | 6; 2.1                        | 6; 2.2                        |
| General visit                                       | 157; 53.8                     | 170; 60.1                     | 156; 56.9                     |
| Nephrological visit                                 | 50; 17.1                      | 50; 17.7                      | 57; 20.8                      |
| Diagnostic imaging – abdomen                        | 44; 15.1                      | 32; 11.3                      | 48; 17.5                      |
| Electrocardiogram                                   | 35; 12.0                      | 34; 12.0                      | 34; 12.4                      |
| Circulatory system examination                      | 28; 9.6                       | 24; 8.5                       | 21; 7.7                       |
| Diagnostic imaging – thorax                         | 28; 9.6                       | 28; 9.9                       | 24; 8.8                       |
| Diagnostic imaging – lower limb                     | 21; 7.2                       | 20; 7.1                       | 15; 5.5                       |
| Diagnostic imaging – cardiology                     | 19; 6.5                       | 18; 6.4                       | 23; 8.4                       |
| Oculist examination                                 | 19; 6.5                       | 22; 7.8                       | 18; 6.6                       |
| Diagnostic imaging – musculoskeletal                | 17; 5.8                       | 14; 4.9                       | 15; 5.5                       |
| Ear, nose, and throat surgery                       | 11; 3.8                       | 7; 2.5                        | 16; 5.8                       |
| Diagnostic - spinal column                          | 9; 3.1                        | 13; 4.6                       | 18; 6.6                       |

**TABLE 6** - Average annual healthcare costs directly reimbursed by the Italian National Healthcare Service for the healthcare of each patient with a new potential identification of IgAN from 2016 to 2019, during the 3 years of follow-up and by follow-up year

| Cost item                                                | Per capita mean annual cost (€; % of total expenditure) |                               |                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                          | Follow-up Year 1<br>(N = 292)                           | Follow-up Year 2<br>(N = 283) | Follow-up Year 3<br>(N = 274) |
| Total expenditure                                        | 7441; 100.0                                             | 3497; 100.0                   | 3243; 100.0                   |
| Pharmaceuticals                                          | 1492; 20.0                                              | 1596; 45.6                    | 1668; 51.4                    |
| Drugs recommended for IgAN                               | 547; 7.4                                                | 640; 18.3                     | 716; 22.1                     |
| Other drugs                                              | 945; 12.7                                               | 956; 27.3                     | 953; 29.4                     |
| Hospitalizations                                         | 5399; 72.6                                              | 1502; 43.0                    | 1093; 33.7                    |
| Overnight hospitalization with kidney transplantation    | 132; 1.7                                                | 136; 3.9                      | 145; 4.5                      |
| Overnight hospitalization without kidney transplantation | 5116; 68.7                                              | 1310; 37.5                    | 932; 28.7                     |
| Day hospitalizations                                     | 152; 2.0                                                | 57; 1.6                       | 16; 0.5                       |
| Local outpatient specialist care                         | 549; 7.4                                                | 398; 11.4                     | 482; 14.9                     |
| Dialysis                                                 | 189; 2.5                                                | 113; 3.2                      | 270; 8.3                      |
| Other specialist services                                | 360; 4.8                                                | 285; 8.2                      | 212; 6.5                      |

gap in mortality rates across different geographical areas (9). In Italy, specific studies on long-term mortality rates in IgAN patients are still lacking, as well as on the elderly who frequently have poorer prognosis because diagnosis occurs at advanced kidney disease (3,9). This study found a favorable

survival rate at 3 years of 97.2%. By comparison, and despite different follow-up periods, the survival rates in Europe were 87.4% at 20 years in Norway, 91.3% at 10 years in Sweden, 93% at 1 year, and 84% at 5 years in Romania (9,25,26). The mean age of the eight patients who died for all causes

throughout the 3-year follow-up was 71.6 years, which is significantly older than survivors and is as expected (3,9,26).

Making a prognosis is also a challenge, both in children and in adults (4,27). Overall, among factors to be considered in the International IgAN Prediction Tool, older age and comorbidities affecting kidney function and being clearly associated with poor prognosis (i.e., obesity, proteinuria, arterial hypertension, dyslipidemia) are worth discussing within this study (2,10,27). As in this study, 19% of patients were 60 years and older, and arterial hypertension and dyslipidemia were found in 56% and 20%, respectively, at baseline. Given the young median age of the study cohort, we considered that these diseases, which are more frequently diagnosed in older people, could be evaluated following the IgAN identification. Indeed, a further analysis showed that rates of patients diagnosed with arterial hypertension and dyslipidemia from baseline throughout the follow-up were 87% and 34%, respectively. The same reasoning was applied for DM, which was found in 6.8% of patients at baseline and in 12.3% from baseline throughout the follow-up.

IgAN often comes with asymptomatic microscopic hematuria, but some symptomatic cases suffering from macroscopic hematuria present with upper respiratory tract infections or IBDs (i.e., celiac disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome), which are probably involved in the IgAN pathogenesis as well as part of the gastrointestinal complications reported by 17% of patients with IgAN in Europe (2). The following findings suggest evidence of this mucosa–kidney crosstalk: at baseline, 3% of patients were affected by IBD; throughout the follow-up, at least 15% of patients were treated with different systemic antibacterials that are frequently, but often inappropriately, prescribed by Italian practitioners to treat upper respiratory infections (28).

Over 50% of adult patients are diagnosed with CKD with more severe clinicopathology (e.g., high level of proteinuria, extensive tissue damage at biopsy) and may have worse outcomes than if diagnosis and treatment had started earlier (8). Moreover, up to 40–50% of patients who progress to KF within 20 years from diagnosis require KRT (8). Patients requiring KRT and their caregivers must face a worsening of QoL, daily living and ability to work, and a high risk of relapse after transplantation (1,29). The rate of patients treated with KRT found in this study was very low, though it doubled from Year 1 (1.7% of patients) to Year 3 (3.6%) (6,9). Without knowing the other baseline values useful to assess CKD stages, we cannot assess the timing of disease progression in these patients.

Screening and management strategies differ across countries and between regions and reference centers of the same country. The KDIGO guidelines make some standard recommendations for adult patients, which are also listed based on specific geographic conditions (4). Nevertheless, an update is required to include novel therapies and diagnostics, as well as a detailed pediatric section, since a missed diagnosis in childhood could mean a delayed diagnosis in adulthood (6).

Despite significant, but still incomplete, advances in understanding IgAN etiopathology, the therapy has not changed in the last 30 years, with very few targeted treatments

variously authorized and used worldwide (13). The primary goal is to delay IgAN progression, which is typically addressed through SC. According to KDIGO guidelines (4), after the prognosis assessment, adults with biopsy-verified IgAN should receive SC. This includes RASIs (i.e., ACEIs and angiotensin receptor blockers [ARBs] as the most studied) (12) as much as can be tolerated or allowed, blood pressure control, cardiovascular risk minimization, and adherence to lifestyle advice. RASIs should be prescribed regardless of arterial hypertension when proteinuria is  $>0.5$  g/day. ACEIs and ARBs were the most dispensed drugs received by the study patients (i.e.,  $\geq 56\%$  and  $\geq 29\%$ , respectively) throughout follow-up. If proteinuria exceeds  $0.75\text{--}1$  g/day, despite at least 3 months of optimized SC, the risk of progressive loss of kidney function increases and may be treated with glucocorticoids for 6 months, or the patient may be recruited into a clinical trial. Notwithstanding, there is a need to limit both the dosage and duration of steroid treatments due to the imbalance between their effectiveness and safety, even in short-term usage (13). Although IgAN is an immune-mediated disease, immunosuppressive treatments are recommended only for its rapid-progressive forms and secondary to SC (11,13). The KDIGO guidelines, therefore, recommend special attention in prescribing immunotherapy when glomerular filtration rate (GFR) is  $<50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and to avoid systemic corticosteroids in case of GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, DM, obesity, untreated latent infections, active peptic ulcer disease, severe osteoporosis, or uncontrolled psychiatric conditions (4,13). Systemic corticosteroids, mostly in oral formulations, were dispensed to 58% of patients during Year 1; this proportion was reduced by 25% in Year 3. Around 17% of the study cohort was treated with non-steroid immunosuppressive agents throughout follow-up.

Despite the available therapies, the possibility of refractory IgAN is not uncommon, though not explicitly stated by KDIGO guidelines (13). If proteinuria remains elevated, strategies for personalizing treatments of IgAN include the optimization of SC, increasing RASIs to the maximum tolerated dose, and adding sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (13,30). For patients at high risk of progression and if enrolment in a clinical trial is not possible, sparsentan, a dual endothelin-angiotensin receptor antagonist, and enteric-coated budesonide, a novel way of delivering corticosteroids to the terminal ileum, have been recently authorized by EMA and are dispensed in Italy under the SSN (14,15,30). Other promising experimental treatments that specifically target pathways or molecules implicated in the IgAN pathogenesis are under investigation as new treatments and are needed to treat patients at high risk of progression (13,31).

IgAN has been demonstrated as having a substantial humanistic and economic burden, though evidence on patients' healthcare resource utilization and costs is scarce and highly heterogeneous, making comparisons between studies very difficult (1,17,18,32). Notwithstanding, since many patients progress to KF within 20 years from diagnosis, a 3-year follow-up from the potential identification of IgAN is not enough to reliably appreciate the long-term burden of IgAN. Nevertheless, some findings deserve discussion in light of previously published evidence. This study found a

reduction of all elements of direct healthcare resource consumption except for dialysis procedures throughout follow-up, which is in line with some literature (1,18). Similar to the few published studies, overnight hospitalizations were the most common type of hospital admissions; specifically, our study cohort was identified by an in-hospital diagnosis of glomerulonephritis and biopsy procedure codes; therefore, inevitably, all patients were admitted to an overnight hospitalization in Year 1 (1,17,18). Moreover, low frequencies of day hospital and ED admissions found soon after the index date (8% and 31%, respectively, in Year 1) were reduced throughout follow-up (3% and 21%, respectively, in Year 3), which is similar to rates reported in China, where proportions of IgAN patients among hospitalized patients with primary glomerular nephropathy reduced from 19.0% in 2010 to 10.6% in 2015 (1,17).

As regards the direct economic burden, costs for hospitalizations decreased over the 3-year follow-up, but costs for local outpatient specialist care, especially dialysis, increased during follow-up, suggesting that, in Italy, the healthcare setting of IgAN patients move from hospitalization to day-care/local outpatient care centers, especially if they progress to higher CKD stages, as shown by Lerma et al. in the USA (17). As regards pharmaceuticals, the immunosuppressive drug cost for IgAN has been demonstrated not to change over time due to the constant high use of steroids, especially in the case of refractory IgAN (32). Conversely, our study reported a slight increase in the per capita mean annual expenditure for drugs recommended for IgAN, probably due to the use of high-cost recent biologic therapies (e.g., rituximab), but also arising from the potential progression of disease with time, as supposed by Lerma et al. (17). Also, costs for other drugs and in-hospital kidney transplantation increased, which could account for the progression to higher CKD stages throughout follow-up. Overall, the slightly higher costs for KRTs, despite little increase across the short timeframe of 3 years of observation, suggest that prevention and delay in progression to KF may lead to potential healthcare cost savings (32). Moreover, given the elevated burden that patients with refractory IgAN must face, it could be assumed that if health policy improves access to novel high-cost target therapies, this cost may be balanced not only by improved health-related (HR) QoL but also by significant direct healthcare cost savings (32).

The real-world evidence that includes administrative data has already been validated as support in guiding clinical decisions and the proper allocation of economic and professional resources, with the further aim of improving access to novel, efficient, and safe treatments earlier during the care pathway for chronic diseases (33,34). Similarly, findings from real-world evidence should be systematically used to reach the above aims for the management of rare diseases, such as IgAN, that need to be treated early to slow the decline in HRQoL and to prevent the progression to KF (35).

### **Strengths and limitations**

The ReS database (~9% of the Italian population) has been considered representative of the whole Italian population because the SSN is a universal coverage health system. Hence,

findings about new patients potentially affected by IgAN from the perspective of the SSN, which includes both real-world inpatient and outpatient settings, can be extrapolated to the whole Italian population. The universal coverage of the SSN should avoid any extreme differences between Italian regions, but it is worth considering the absence of a specific diagnosis code for IgAN and the potential different policies regulating the use of biopsy beyond genetic, environmental, socioeconomic, and geographical etiopathogenetic factors.

Clinical information (e.g., GFR or general practitioner examination) and findings from diagnostic tests (e.g., hematuria, proteinuria) are not collected in Italian administrative healthcare databases; therefore, CKD stages or IgAN severity cannot be described. It is, however, possible that the study cohort included patients with moderate or advanced CKD, based on the frequent late diagnosis across Europe through kidney biopsy (2). Information about blood pressure control, cardiovascular risk minimization, and adherence to lifestyle advice, as well as data on the out-of-pocket purchase of low-cost drugs (e.g., equivalent RASIs), are lacking. Moreover, only dialyses performed in public hospitals or specialist settings or those affiliated with SSN could be evaluated; despite the higher performance of home dialysis, home therapy is not a consolidated or identifiable item within the administrative database. Moreover, the drugs that we have categorized as recommended for IgAN are not exclusive to IgAN and can be dispensed for other concomitant diseases; therefore, their consumption could be slightly overestimated.

Overall, despite the unavailability of a cross-linkage with non-healthcare and indirect healthcare information, these findings are key to integrating the sparse existing literature about the burden of IgAN in Italy.

### **Conclusions**

Through this retrospective observational study of the ReS database, we have presented an algorithm based on administrative healthcare data for the identification of patients with a new potential diagnosis of IgAN throughout a 4-year accrual period. The demographics and clinical characteristics, the healthcare resource utilization, and direct costs of the study patients throughout a 3-year follow-up have been presented from the perspective of the SSN. Despite the unavailability of a record linkage with clinical databases and registries, a significant humanistic and economic burden of disease has been found. Together with the minimal published and heterogeneous literature, our findings highlight the need for health policymakers to integrate real-world evidence into guiding clinical decisions, allocating proper economic and professional resources, and improving early access to novel, efficient, and safe treatments. A future analysis of the ReS database with a longer follow-up and a potential cross-linkage with clinical data will be even more useful and crucial for real-world-evidence-based practices with a long-term and more comprehensive view.

### **Acknowledgments**

The authors thank Cate Foster (Oxford PharmaGenesis Ltd) for the professional English editing.



## Disclosures

**Conflict of interests:** LB reports no conflict of interests with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. GLM reports no conflict of interests with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. LD, GR, SC, ID, Leonardo D, CP, and NM are employees of Fondazione ReS and report no conflict of interests with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript. AA and IE serve as consultants for Fondazione ReS and report no conflict of interests with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

**Financial support:** This study was supported by an unconditional grant from CSL Vifor, Glattbrugg, Switzerland.

**Authors' contributions:** Conceptualization, LB, GLM, LD, GR, SC, Leonardo D, CP, ID; data curation, LD, Leonardo D; formal analysis, LD, Leonardo D; funding acquisition, IE, AA; investigation, LD, GR; methodology, LD, GR, LB, GLM; project administration, LD, GR, SC; software, LD, Leonardo D; supervision, NM; validation, LB, GLM, SC, CP, ID; writing—original draft, LD, GR, SC; writing—review and editing, LB, GLM, SC, GR, LD, Leonardo D, ID, CP, AA, IE, NM. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Ethics approval and consent to participate:** This was a retrospective, cohort, observational study. Fully anonymized data were extracted from the administrative databases of Italian Regional/Local Health Authorities, owners of the data. National legislation and institutional requirements do not require for ethical approval and consent to participate in this study, according to European Regulations 2014/536 (13) and 2016/679 (14), as agreed by the regional/local authorities that own the data.

**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. Kwon CS, Daniele P, Forsythe A, et al. A systematic literature review of the epidemiology, health-related quality of life impact, and economic burden of immunoglobulin A nephropathy. *J Health Econ Outcomes Res.* 2021;8(2):36-45. [CrossRef PubMed](#)
2. Lee M, Suzuki H, Nihei Y, et al. Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J.* 2023;16(suppl 2):ii1-ii8. [CrossRef PubMed](#)
3. Willey CJ, Coppo R, Schaefer F, et al. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(10):2340-2349. [CrossRef PubMed](#)
4. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-779. [CrossRef PubMed](#)
5. Zaza G, Bernich P, Lupo A. Incidence of primary glomerulonephritis in a large Northeastern Italian area: a 13-year renal biopsy study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):367-372. [CrossRef PubMed](#)
6. Cambier A, Rabant M, El Karoui K, et al. Clinical and histological differences between adults and children in new onset IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(10):1897-1905. [CrossRef PubMed](#)
7. Wong K, Pitcher D, Braddon F, et al. Effects of rare kidney diseases on kidney failure: a longitudinal analysis of the UK National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) cohort. *Lancet.* 2024;403(10433):1279-1289. [CrossRef PubMed](#)
8. Caster DJ, Abner CW, Walker PD, et al. Clinicopathological characteristics of adult IgA nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep.* 2023;8(9):1792-1800. [CrossRef PubMed](#)
9. Ștefan G, Zugravu A, Stancu S. Mortality in IgA nephropathy: a long-term follow-up of an Eastern European Cohort. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(2):247. [CrossRef PubMed](#)
10. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, et al. Long-term outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;18(6):727-738. [CrossRef PubMed](#)
11. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD003965. [PubMed](#)
12. Tunnicliffe DJ, Reid S, Craig JC, et al. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;2(2):CD003962. [PubMed](#)
13. Di Leo V, Annese F, Papadia F, et al. Refractory IgA nephropathy: a challenge for future nephrologists. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(2):274. [CrossRef PubMed](#)
14. Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 31 luglio 2024. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di sparsentan, «Filspari». (Determina n. 409/2024). (24A04219) (GU Serie Generale n.190 del 14-08-2024). 2024. [Online](#) (Accessed November 2024)
15. Agenzia Italiana del Farmaco. DETERMINA 11 ottobre 2024. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di budesonide, «Kinpeygo». (Determina n. 576/2024). (24A05512) (GU Serie Generale n.248 del 22-10-2024). 2024. [Online](#)
16. Italian Medicines Agency. Compassionate use programmes 2024. [Online](#). (Accessed November 2024)
17. Lerma EV, Bensink ME, Thakker KM, et al. Impact of proteinuria and kidney function decline on health care costs and resource utilization in adults with IgA nephropathy in the United States: A Retrospective Analysis. *Kidney Med.* 2023;5(9):100693. [CrossRef PubMed](#)
18. Jhaveri KD, Bensink ME, Bunke M, et al. Humanistic and economic burden of IgA nephropathy: systematic literature reviews and narrative synthesis. *PharmacoEcon Open.* 2023;7(5):709-722. [CrossRef PubMed](#)
19. ISTAT. Anni 2002-2018. Ricostruzione della popolazione residente, per sesso, età e Comune; 2021. [Online](#) (Accessed November 2024)
20. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. 2014 [Online](#) (Accessed November 2024)
21. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2016/679 of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). 2016. [Online](#) (Accessed November 2024)
22. Garante per la protezione dei dati personali [Authority for the protection of personal data]. Provvedimento recante le prescrizioni relative al trattamento di categorie particolari di dati, ai sensi dell'art. 21, comma 1 del d.lgs. 10 agosto 2018, n. 101 [Provision for the processing of particular categories of data]. *Gazzetta Ufficiale [Official Gazette] Serie Generale n.176 del 29 luglio 2019.* [Online](#)

23. Italian Ministry of Health. Decreto 30 novembre 2021. Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi, ai sensi dell'art. 1, comma 1, lettera c), del decreto legislativo 14 maggio 2019, n. 52. (22A01189). Gazzetta Ufficiale [Official Gazette] Serie Generale n. 42 del 19 febbraio 2022. [Online](#) (Accessed November 2024)
24. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali. Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 4. DPCM 12 gennaio 2017. 2017. [Online](#) (Accessed November 2024)
25. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, et al. Mortality in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):883-890. [CrossRef PubMed](#)
26. Jarrick S, Lundberg S, Welander A, et al. Mortality in IgA nephropathy: a nationwide population-based cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(5):866-876. [CrossRef PubMed](#)
27. Cattran DC, Floege J, Coppo R. Evaluating progression risk in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2515-2528. [CrossRef PubMed](#)
28. Esposito S, Noviello S, Boccazzi A, et al. Management of upper respiratory tract infections in primary care in Italy: a national survey. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(3):189-194. [CrossRef PubMed](#)
29. Infante B, Rossini M, Di Lorenzo A, et al. Recurrence of immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation: a narrative review of the incidence, risk factors, pathophysiology and management of immunosuppressive therapy. *Clin Kidney J.* 2020;13(5):758-767. [CrossRef PubMed](#)
30. Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(11):2464-2473. [CrossRef PubMed](#)
31. Selvaskandan H, Barratt J, Cheung CK. Novel treatment paradigms: primary IgA nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023;9(2):203-213. [CrossRef PubMed](#)
32. Barbour S, Lo C, Espino-Hernandez G, et al. The population-level costs of immunosuppression medications for the treatment of glomerulonephritis are increasing over time due to changing patterns of practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):626-634. [CrossRef PubMed](#)
33. 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](#)
34. Canada's Drug Agency. A Roadmap for Patient and Disease Registries: Linking Health Data to Enhance Rare Disease Decision-Making 2024. [Online](#) (Accessed November 2024)
35. García-Pérez L, Linertová R, Valcárcel-Nazco C, et al. Cost-of-illness studies in rare diseases: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):178. [CrossRef PubMed](#)

# Valutazione dei tempi di accesso per le nuove entità chimiche in Italia: un'analisi critica del periodo 2018-2024

Alessandro Tedesco<sup>✉</sup>, Marzia Bonfanti<sup>✉</sup>, Asia Barugolo<sup>✉</sup>, Fulvio Luccini, Patrizia Berto<sup>✉</sup>

PharmaLex Italy SpA, Milano - Italy

## Time to market evaluation for new chemical entities in Italy: a critical analysis of the period 2018-2024

**Objective:** This study aims to provide an up-to-date analysis, for new chemical entities on the market, on the timing of pricing and reimbursement (P&R) in Italy, covering the entire period of activity (from September 2018 to January 2024) of the last evaluation Commission (Technical Scientific Committee, CTS, and Price and Reimbursement Committee, CPR).

**Methods:** The data used in this analysis were obtained from public official websites. The information was systematically collected to investigate the days required to complete the P&R process. The analysis was stratified into indications for rare diseases, orphan designation, innovation assessment, and anatomical therapeutic chemical (ATC) class L. Mann-Whitney U test was used to study the significance of the difference. A p-value < 0.05 was considered significant.

**Results:** Overall, 180 procedures were included in the final analysis. The median duration of the entire process, from MAH submission to final Gazette publication, was of 439.5 days. The timelines varied among the analyzed drug classes. Rare disease drugs (n = 78) had a longer timeline than non-rare-disease drugs (n = 102) (462.0 days vs 419.5 days, respectively). Among rare disease procedures, orphan designation was a predictor for time prolongation (orphan drugs, n = 66, 462.0 days vs 443.0 days non-orphan drugs, n = 12). Innovativeness status was associated with a shorter timeframe (-14 days), as was the ATC L classification (-68 days).

**Conclusion:** The results indicate a methodological consistency with previous studies, suggesting a continuity of analysis, despite the increase in the complexity of evaluations and the number of drugs treated.

**Keywords:** Italy, Orphan drugs, Pricing, Rare diseases, Time-to-market

## Introduzione

In Italia, l'analisi relativa alle tempistiche di autorizzazione delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci rappresenta un argomento di acceso dibattito. La complessità delle procedure per il rimborso dei farmaci a livello nazionale e regionale si scontra con la pressione che i pazienti rivolgono a un accesso tempestivo alle nuove terapie (1).

A livello europeo, l'autorizzazione dei nuovi farmaci (inclusi generici e biosimilari) avviene attraverso una procedura centralizzata gestita dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), culminante in una decisione della Commissione Europea (CE). Questa procedura garantisce un'autorizzazione

all'immissione in commercio valida in tutta l'UE e nello Spazio Economico Europeo (SEE) (2). Tuttavia, benché l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) permetta in linea teorica la commercializzazione del farmaco, l'accesso dei pazienti dipende dallo *status* di rimborsabilità in ciascun Paese membro. La determinazione di prezzo e rimborso (P&R) resta, infatti, una competenza nazionale, con processi e tempistiche di valutazione che variano significativamente tra i vari Stati membri divenendo pertanto spesso oggetto di studio e confronto (3,4).

Numerosi sono gli studi che hanno confrontato i tempi di accesso dei farmaci tra i Paesi europei. Un'analisi condotta dall'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) sui farmaci innovativi, pubblicata nel giugno 2024, ha rilevato che il tempo medio tra la decisione della CE e la disponibilità effettiva del farmaco per i pazienti è di 531 giorni (mediana 424 giorni), con variazioni sostanziali: da un minimo di 126 giorni (mediana 47) in Germania a un massimo di 804 giorni (mediana 770) in Polonia. In Italia, questo tempo medio è di 424 giorni (mediana 358), risultando inferiore alla media europea di 89 giorni (-17%) (5).

**Received:** December 6, 2024

**Accepted:** April 22, 2025

**Published online:** May 16, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Alessandro Tedesco

email: [alessandro.tedesco@pharmalex.com](mailto:alessandro.tedesco@pharmalex.com)



Parallelamente, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato analisi specifiche sui tempi delle procedure di P&R, con un *focus* particolare sul periodo 2018-2022. Nell'ultimo report di aprile 2023, si evidenzia che l'AIFA ha gestito oltre 4.122 procedure (relative sia a farmaci non generici comprensive di rinegoziazioni, estensioni e confezioni in sostituzione sia a farmaci generici) di cui 3.725 concluse evidenziando una durata media del processo di P&R pari a 164 giorni (mediana 99 giorni) (6).

Questi risultati sottolineano differenze nelle basi di dati utilizzabili che si riflettono certamente nella disamina di differenti campioni oggetto di analisi, ma che contribuiscono a rendere più complicata l'interpretazione comparativa dei risultati in termini di disponibilità e accessibilità dei farmaci (6).

Ciò premesso, focalizzando l'attenzione sull'Italia e provando a contestualizzare i campioni considerati nell'analisi delle tempistiche autorizzative, negli ultimi anni, diverse sono le analisi che possono essere prese in esame. Per esempio, risulta interessante provare a circoscrivere il campo di analisi alle nuove entità chimiche (NCE). Queste ultime rappresentano una categoria cruciale poiché offrono innovazioni terapeutiche che spesso rispondono a bisogni medici non ancora soddisfatti, ma la loro introduzione sul mercato può essere ostacolata da processi negoziali complessi e prolungati.

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose analisi riguardanti le tempistiche autorizzative delle nuove entità chimiche. Il report AIFA di aprile 2023 ha esaminato 179 procedure, di cui 137 concluse (76,5%), evidenziando una durata media di valutazione pari a 358 giorni, con una mediana di 341 giorni.

In ambito scientifico, un recente studio di Marcellusi et al. (2023) si è focalizzato sui tempi di accesso alla rimborsabilità delle nuove entità chimiche in Italia, con particolare attenzione ai farmaci destinati alle malattie rare. L'analisi ha riportato una durata media del processo autorizzativo di 468 giorni, con una mediana di 434 giorni, basandosi su 129 procedure esaminate (1). Nonostante queste evidenze, mancano analisi dettagliate e aggiornate che valutino le tempistiche di accesso per le nuove entità chimiche nel loro complesso e non solo focalizzate sulle malattie rare, capaci di evidenziare anche eventuali differenze nelle tempistiche di valutazione di sottocategorie (quali per esempio classe terapeutica, livello di innovatività, gruppo di patologia, ecc.).

Studi precedenti hanno analizzato le tempistiche di accesso, ma fino al 2020, stimando una durata media compresa tra 258 e 287 giorni (7,8).

Gli studi esistenti, anche se di grande utilità, inoltre necessitano di un costante aggiornamento per cogliere le dinamiche che influenzano i tempi di negoziazione dell'AIFA per le NCE per incrementare la comprensione delle variabili che determinano i tempi di accesso a queste molecole particolarmente innovative.

L'obiettivo dello studio è fornire un'analisi descrittiva aggiornata, per le NCE in commercio, sui tempi di accesso e rimborso in Italia, coprendo l'intero periodo di attività (settembre 2018 e gennaio 2024) dell'ultima Commissione

valutativa (CTS e CPR) in carica prima dell'entrata in vigore della nuova Commissione Scientifico-Economica (CSE).

## Materiali e metodi

La metodologia adottata per condurre l'analisi e le fonti dei dati impiegate si basano sull'articolo pubblicato da Marcellusi et al. nel 2023, non considerando però solo le malattie rare ma tutte le NCE (1).

L'analisi è stata effettuata analogamente utilizzando un *database* di PharmaLex S.p.A. contenente informazioni riguardanti farmaci di nuova registrazione (prima indicazione di nuove entità chimiche/biotecnologiche) riportate negli esiti dell'Ufficio Procedure Centralizzate dell'AIFA. Nello specifico, sono stati considerati come NCE per l'analisi i farmaci che compaiono all'interno degli esiti HTA, pubblicati da AIFA mensilmente, come:

- 01: "Farmaci orfani per malattie rare"
- 02: "Nuove entità chimiche"

Il *database* è stato popolato da informazioni riguardanti:

- le caratteristiche della molecola: classe di appartenenza ATC, indicazione del farmaco con specifica, se indicato, per il trattamento di malattie rare (9), riconoscimento dello *status* di farmaco orfano EMA (10), riconoscimento dello *status* di farmaco innovativo AIFA;
- le tempistiche AIFA: data di sottomissione del *dossier*, data di apertura e di chiusura (parere) del processo valutativo di CTS e CPR, data di tutte le riunioni effettuate da CTS e CPR (11), data della ratifica dell'accordo da parte del CdA, data di pubblicazione in GU, data di efficacia e validità della GU, indicazione rimborsata e classe di rimborsabilità del farmaco, collocazione del farmaco in classe Cnn, regime di fornitura del farmaco (12).

## Criteri di inclusione e stratificazione dei risultati

La selezione dei farmaci inclusi nell'analisi si è basata sulle procedure aperte dalla data del 28.09.2018 (data di insediamento dell'ultima Commissione valutativa, CTS e CPR) e chiusa entro l'ultima riunione del CPR del 12.01.2024.

Al fine di analizzare le sole procedure con esito positivo di rimborso in questo periodo temporale, sono stati esclusi dall'analisi i farmaci con procedura in corso ( $n = 153$ ), i farmaci che sono stati classificati in C ( $n = 62$ ), i farmaci che sono stati revocati ( $n = 38$ ) e altri farmaci che sono stati ritenuti incompatibili con l'analisi ( $n = 3$ ). Questi ultimi sono stati ritenuti incompatibili con l'analisi poiché, nella Gazzetta Ufficiale, viene riportata una data di sottomissione del *dossier* successiva all'apertura del CTS.

L'analisi relativa alle tempistiche dei vari *step* considerati è stata effettuata stratificando le procedure in relazione a:

- farmaci per Malattie non Rare (FMnR): include le molecole che non hanno un'indicazione per malattia rara come successivamente definito;

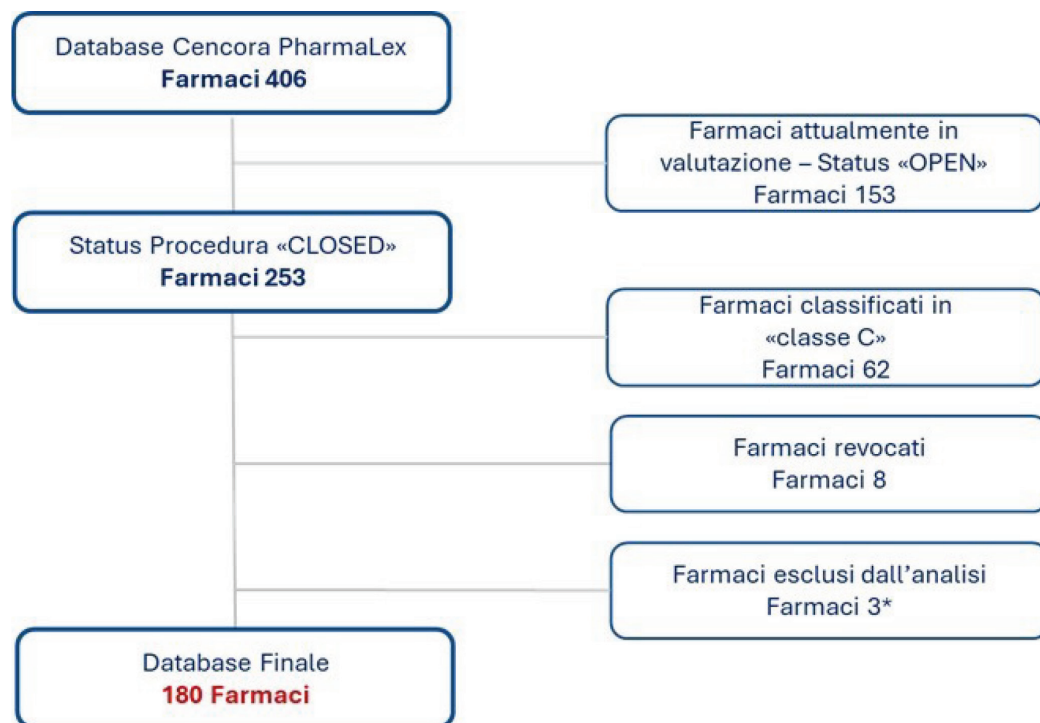


**FIGURA 1** - Flow-chart delle procedure incluse nell'analisi.

\*Esclusi vista l'assenza della data di sottomissione del P&R dossier in GU.

- farmaci per Malattie Rare (FMR): include tutti i farmaci che hanno un'indicazione per malattia rara definita da una prevalenza di non più di 5 soggetti ogni 10.000 individui (13);
- farmaci Orfani per Malattie Rare (FOMR): farmaci che rispettano i criteri per la definizione di farmaco orfano secondo Orphanet, il portale delle malattie rare e dei farmaci orfani (Orphanet), e dunque presenti all'interno del database (Orphanet) (9);
- farmaci non Orfani per Malattie Rare (FnOMR): farmaci con indicazione per malattia rara ma senza la designazione di farmaco orfano;
- farmaci innovativi (FI): farmaci con conferma del requisito di innovatività terapeutica secondo AIFA. In questa classe di farmaci sono inclusi sia i farmaci che hanno ottenuto un'innovatività piena sia i farmaci con innovatività condizionata;
- farmaci non innovativi (Fni): farmaci ai quali non è stato riconosciuto il requisito di innovatività terapeutica;
- farmaci con ATC L: farmaci classificati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*) nel gruppo L "Farmaci antineoplastici e immunomodulatori";
- farmaci con ATC non L.

Per tutti i gruppi descritti sopra, sono stati confrontati i tempi mediani in giorni per i diversi *step* considerati, la durata complessiva della procedura di valutazione, il numero di rinvii, gli approfondimenti e le audizioni CTS e CPR.

Infine, per valutare la significatività delle differenze nei tempi mediani, è stato utilizzato il *test* non parametrico di *Mann-Whitney U test*, con un intervallo di confidenza (IC) al 95%.

## Risultati

L'analisi complessiva è stata condotta considerando 180 nuovi farmaci che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nell'analisi (Fig. 1). Di questi, 78 (43,3%) erano farmaci per malattia rara di cui 66 (36,7%) hanno ottenuto la designazione di farmaco orfano, 46 (25,6%) erano farmaci a cui è stata riconosciuta l'innovatività terapeutica e 72 (40,0%) appartenevano alla classe ATC L (Tab. 1).

I 180 farmaci rimborsati hanno impiegato una mediana di 439,5 giorni dalla sottomissione del *dossier* di P&R alla pubblicazione della GU.

La Figura 2 fornisce un'*overview* dettagliata dei tempi mediani di tutti gli *step* della procedura negoziale. Complessivamente, i giorni trascorsi dalla sottomissione del *dossier* di P&R all'apertura della procedura in CTS sono stati 116,5; i giorni impiegati dal CTS per esprimere il proprio parere sono stati 31,5, mentre i giorni intercorsi dal parere del CTS all'apertura dell'istruttoria in CPR sono stati 67,5. I giorni impiegati dal CPR per raggiungere l'accordo negoziale sono stati 91,0. Sia i giorni necessari alla ratifica dell'accordo da parte del CdA sia quelli intercorsi dalla ratifica dell'accordo alla pubblicazione in GU sono stati 37,0.

Per quanto concerne le tempistiche dei FMR *versus* FnMR, si osserva (Fig. 3) come il tempo mediano di valutazione complessiva dei FMR pari a 462,0 giorni (min 128,0; max 931,0) sia risultato superiore del 10% rispetto a quello dei FnMR, pari a 443,0 giorni (min 275,0; max 741,0). Tale differenza è imputabile a una permanenza maggiore dei farmaci sia in CTS (68,4 giorni vs 30,0 [+38,4 giorni]) che in CPR (128,3 vs 63,5 [+64,8 giorni]), tuttavia essa non risulta statisticamente

**TABELLA 1** - Descrizione dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 180 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: settembre 2018 - gennaio 2024)

| Nuove molecole                                                   | N           | Durata processo complessivo in<br>giorni Mediana (min; max) | Durata processo complessivo<br>in giorni Media (Ds) | p-value* |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------|
| Totale                                                           | 180         | 439,5 (128,0; 1.439,0)                                      | 487,9 (188,8)                                       |          |
| <b>Farmaci con indicazione per malattia rara (N. Tot. = 180)</b> |             |                                                             |                                                     |          |
| No (FMnR)                                                        | 102 (56,7%) | 419,5 (203,0; 1.439,0)                                      | 492,9 (208,2)                                       |          |
| Sì (FMR)                                                         | 78 (43,3%)  | 462,0 (128,0; 931,0)                                        | 481,5 (161,1)                                       | 0,664    |
| <b>Sottogruppo nelle sole malattie rare (N. Tot. = 78)</b>       |             |                                                             |                                                     |          |
| <b>Riconoscimento dello status di farmaco orfano</b>             |             |                                                             |                                                     |          |
| No (FnOMR)                                                       | 12 (6,7%)   | 443,0 (275,0; 741,0)                                        | 468,8 (138,3)                                       |          |
| Sì (FOMR)                                                        | 66 (36,7%)  | 462,0 (128,0; 931,0)                                        | 483,8 (173,4)                                       | 0,863    |
| <b>Riconoscimento dell'innovatività (N. Tot. = 180)</b>          |             |                                                             |                                                     |          |
| No (Fnl)                                                         | 134 (74,4%) | 445,5 (203,0; 1.439,0)                                      | 495,6 (200,0)                                       |          |
| Sì (FI)                                                          | 46 (25,6%)  | 431,5 (128,0; 766,0)                                        | 465,7 (151,5)                                       | 0,739    |
| <b>Classe ATC L (N. Tot. = 180)</b>                              |             |                                                             |                                                     |          |
| No (FnATCL)                                                      | 108 (60,0%) | 473,5 (230,0; 1.439,0)                                      | 511,9 (200,6)                                       |          |
| Sì (FATCL)                                                       | 72 (40,0%)  | 405,5 (128,0; 931,0)                                        | 452,0 (164,6)                                       | 0,037*   |

\*Non parametric *Mann-Whitney U test* ( $\alpha = 0,05$ ).  
Ds = deviazione standard; FATCL = farmaci ATCL (antineoplastici e immunomodulanti); max = massimo; min = minimo; FI = farmaci innovativi; FMnR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; Fnl = farmaci non innovativi; FnATCL = farmaci non ATCL; FnOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

significativa ( $p = 0,664$ ). Questo suggerisce che, nel contesto italiano, i farmaci per malattie rare non affrontano ritardi particolarmente rilevanti rispetto ai farmaci per altre indicazioni.

Declinando i FMR secondo la caratteristica di orfano/non orfano (FOMR vs FnOMR), la presenza o meno della designazione di farmaco orfano non sembra influenzare in modo significativo i tempi di accesso. Complessivamente il tempo totale dei FOMR risulta più lungo solo del 5% rispetto a quello dei FnOMR (463,0 vs 443,0 [+20,0 giorni]), con un  $p$ -value pari a 0,863, indicando l'assenza di una differenza statisticamente rilevante. Questo risultato suggerisce che, nel periodo considerato, l'ottenimento dello status di farmaco orfano non accelera significativamente il processo autorizzativo e negoziale. Si nota come quest'ultimo contribuisca solo a una riduzione dei tempi in permanenza in CTS: per i FOMR la permanenza in CTS risulta più lunga solo di 0,5 giorni rispetto alle tempistiche dei FnOMR (50,0 vs 45,5 giorni). Al contrario decisamente più lungo si rivela il momento valutativo in CPR: per i FOMR si osserva un tempo di permanenza in CPR pari a 113,5 giorni contro i 71,0 registrati per i FnOMR (+42,5 giorni). Ciò può essere spiegato dalla riduzione del periodo che intercorre tra il deposito del *dossier* e l'apertura in CTS (-7%) (93,0 vs 125,5 [-32,5 giorni]) e di quello tra l'esito CdA e la pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (-4%) (36,0 vs 54,0 [-18,0 giorni]) (Fig. 3).

Ulteriori sotto-analisi del campione complessivo hanno riguardato:

- l'attribuzione dell'innovatività terapeutica;
- l'afferenza alla classe ATC L.

L'attribuzione dell'innovatività terapeutica riduce leggermente il tempo totale rispetto alla mediana complessiva dei farmaci ai quali non viene riconosciuta: 431,5 giorni vs 445,5 (-14 giorni). Tale differenza non risulta comunque statisticamente significativa ( $p$ -value pari a 0,739) indicando come, pur essendo riconosciuti come innovativi, tali farmaci non ottengono necessariamente una priorità nelle fasi negoziali e di approvazione. Fermo restando ciò, la concessione dell'innovatività determina un allungamento delle tempistiche di valutazione in CTS di circa un mese (57,0 vs 30,5 [+26,5]), al contrario dei restanti momenti valutativi che presentano invece una durata quasi sovrapponibile (Fig. 3).

L'afferenza alla classe ATC L può essere considerata un fattore che impatta sulla riduzione delle tempistiche di valutazione. I farmaci inclusi nella classe ATC L sono risultati 72, mentre i restanti 102 appartengono alle altre classi ATC.

Dei 72 farmaci con ATC L, la maggior parte, vale a dire 51, appartengono alla classe ATC L01 definita dall'OMS come "*Antineoplastic Agents*", 3 farmaci appartengono alla classe ATC L02 "*Endocrine Therapy*", 1 farmaco appartiene alla classe ATC L03 "*Immunostimulants*" e 17 farmaci appartengono alla classe ATC L04 "*Immunosuppressants*".

Ciò premesso, esaminando il dato mediano complessivo, è osservabile come l'afferenza alla classe ATC L determini una riduzione complessiva dei tempi di valutazione pari a 68 giorni (405,5 vs 473,5), suggerendo una riduzione statisticamente significativa ( $p$ -value di 0,037) dei tempi di approvazione per questo tipo di farmaci. Questo potrebbe riflettere un'attenzione e una priorità maggiori nei confronti di farmaci

oncologici e immunomodulatori, che spesso rispondono a bisogni medici urgenti e con un elevato impatto clinico. La riduzione che si evidenzia nella tempistica complessiva è principalmente imputabile alla permanenza del farmaco in

CPR: nel caso di afferenza alla classe ATC L, la permanenza in CPR risulta complessivamente inferiore di più di un mese rispetto a quella dei farmaci di altre classi (63,5 vs 99,5 [-36 giorni] (Fig. 3).

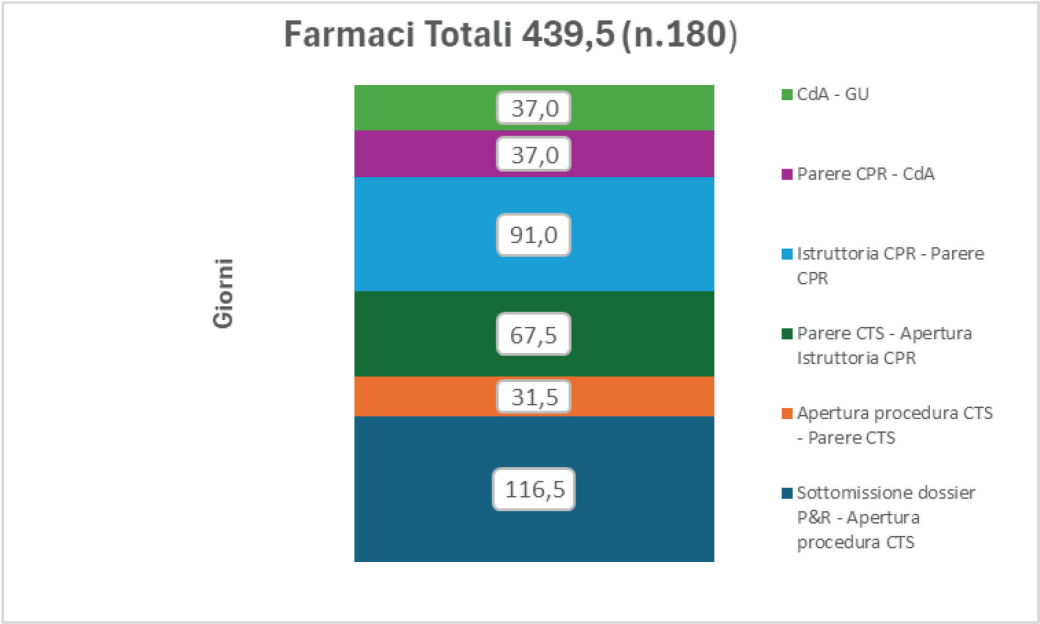


FIGURA 2 - Valori mediani dei giorni per *step* di analisi per tutti i farmaci (n = 180).

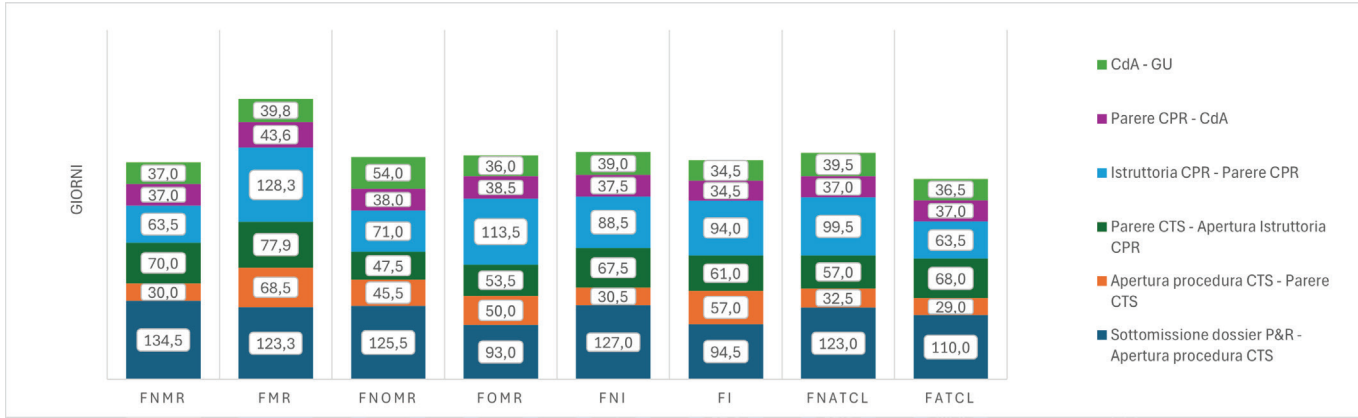


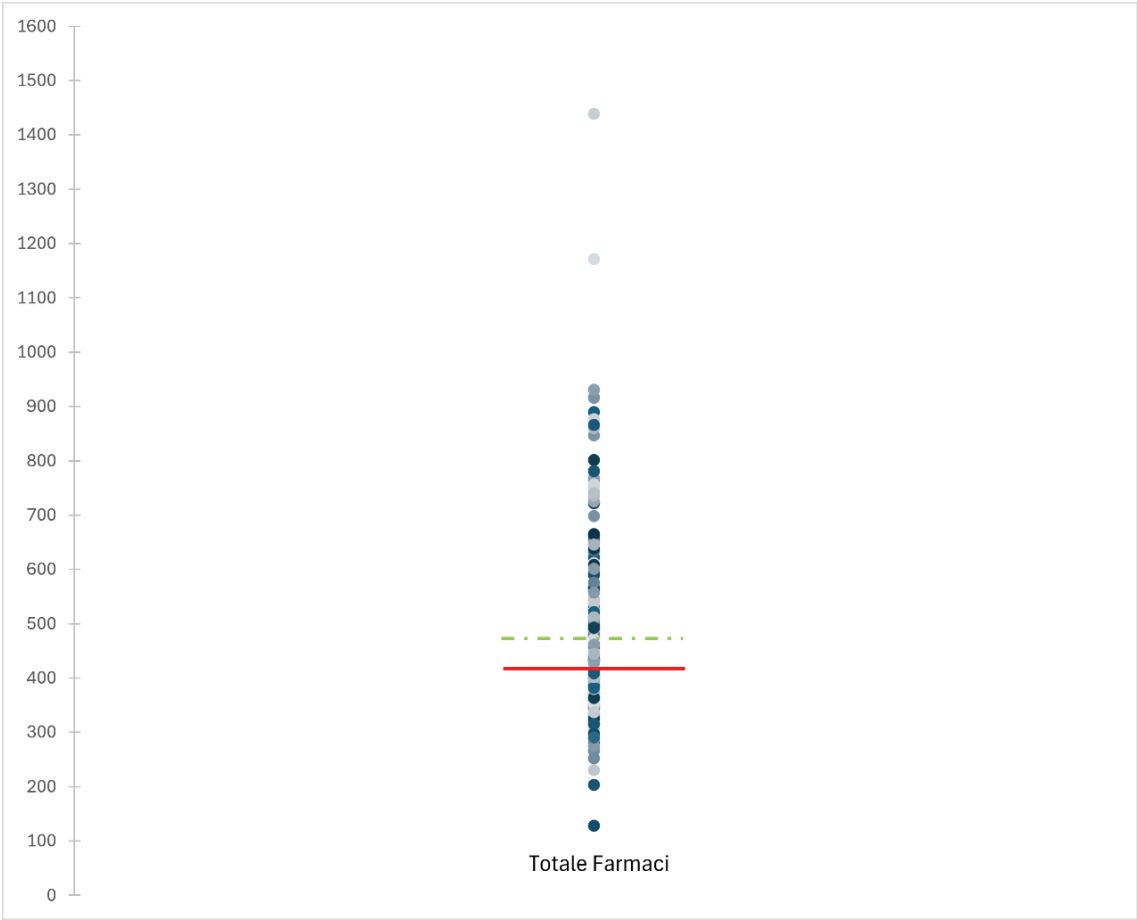
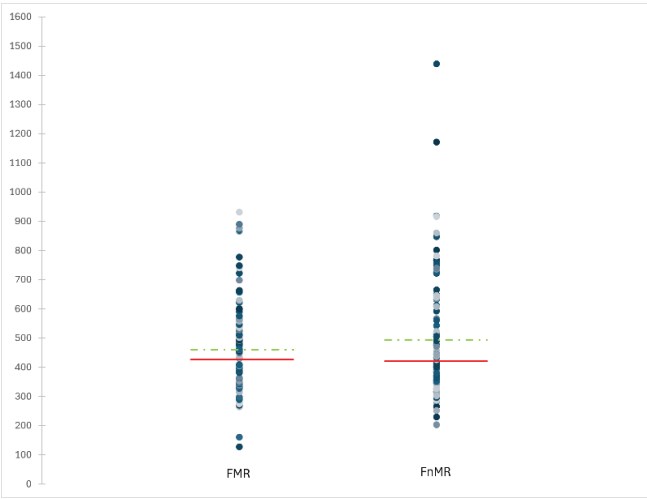
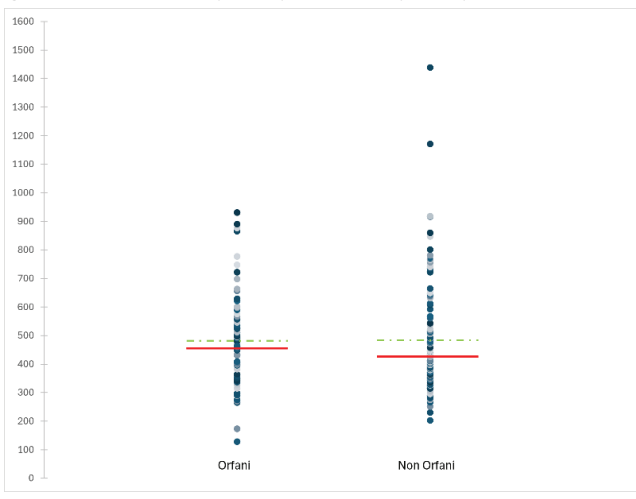
FIGURA 3 - Valori mediani dei giorni per *step* di analisi per: a) malattie rare (n = 53) e sottogruppo farmaci per malattie rare orfani (FOMR, n = 66) e non orfani (FnOMR, n = 12); b) farmaci innovativi (FI, n = 46) e non innovativi (Fni, n = 134); c) farmaci con ATC L (FATCL, n = 72) e altri farmaci (FnATCL, n = 108). CdA = Consiglio di Amministrazione; FATCL = farmaci ATCL (antineoplastic and immunomodulating agents); FI = farmaci innovativi; FMNR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; FNI = farmaci non innovativi; FNATCL = farmaci non ATCL; FNOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

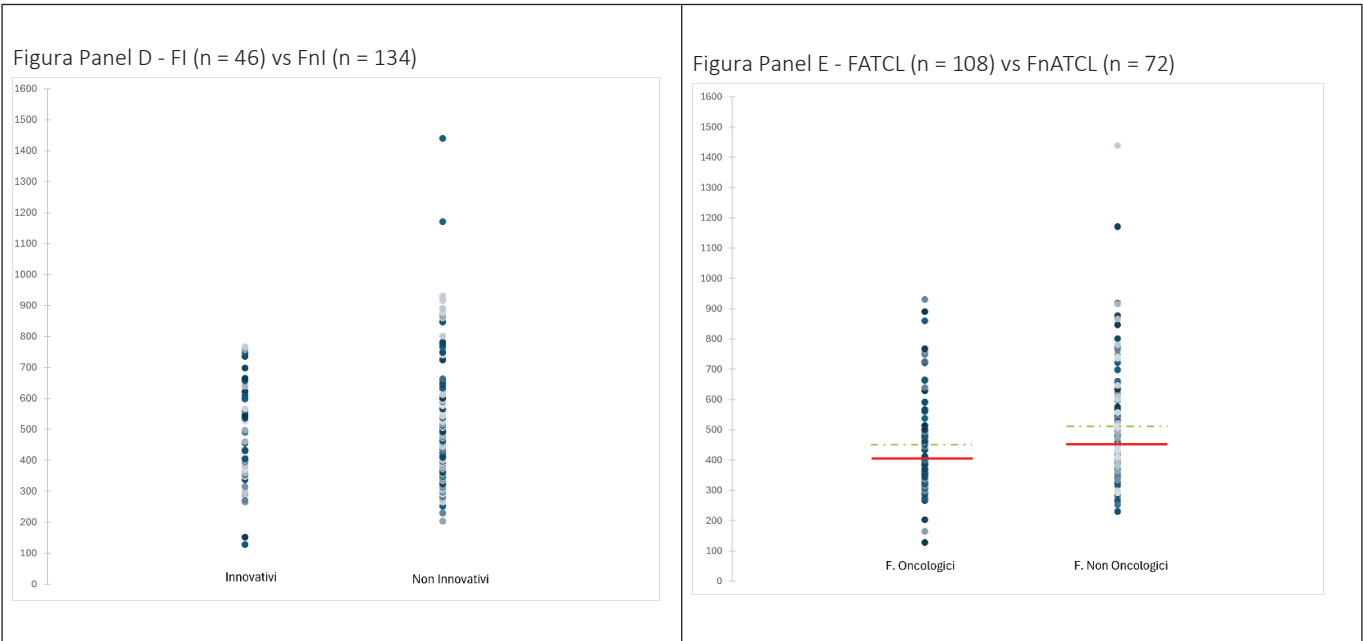
La Tabella 2 mostra la densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione dei farmaci. Come si evince, nessuno dei farmaci considerati ha chiuso il processo regolatorio di P&R

sotto i 200 giorni complessivi. Unica eccezione è rappresentata da ABECMA®, la cui tempistica di valutazione, tuttavia, tiene conto solo della seconda domanda di rimborsabilità.



**TABELLA 2** - Densità delle distribuzioni dei giorni totali del processo di valutazione e negoziazione delle 180 nuove molecole incluse nelle analisi e nei sottogruppi di interesse (periodo di riferimento: settembre 2018 – gennaio 2024)

|                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div><b>Totale (N. Tot. = 180)</b></div> <div>Figura Panel A - Totale (n = 180)</div> <div></div> <div>Totale Farmaci</div>                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <div><b>Rarità della malattia (N. Tot. = 180)</b></div> <div>Figura Panel B - FMR (n = 78) vs FnMR (n = 102)</div> <div></div> <div>FMRFnMR</div> | <div><b>Riconoscimento dell'orfanicità del farmaco (N. Tot. = 78)</b></div> <div>Figura Panel C - FOMR (n = 66) vs FnOMR (n = 12)</div> <div></div> <div>FOMRNon Orfani</div> |
| <div><b>Riconoscimento dell'innovatività (N. Tot. = 180)</b></div>                                                                                                                                                                   | <div><b>Afferenza alla classe ATC L (N. Tot. = 180)</b></div>                                                                                                                                                                                                     |



FATCL = farmaci ATCL (antineoplastic and immunomodulating agents); FI = farmaci innovativi; FMNR = farmaci per malattie non rare; FMR = farmaci per malattie rare; FNI = farmaci non innovativi; FnATCL = farmaci non ATCL; FNOMR = farmaci non orfani per malattie rare; FOMR = farmaci orfani per malattie rare.

Infine, la Tabella 3 oltre a riproporre la mediana dei giorni totali del processo valutativo e dei giorni di permanenza in CTS e CPR dei farmaci presi in esame, mostra anche il numero mediano di rinvii, approfondimenti e audizioni avvenuti in CTS, nonché di rinvii, approfondimenti e convocazioni avvenuti in CPR. Dall’analisi si evince come i FMR richiedano più passaggi in CTS rispetto ai FMnR, evidenziando al contempo come il *driver* principale sia lo *status* di “farmaco orfano”.

Il non riconoscimento dell’innovatività terapeutica dei farmaci orfani, nonostante sembri allungare di molto i

tempi di valutazione, soprattutto in CTS, pare non essere collegato a un numero maggiore di rinvii, approfondimenti o audizioni.

L’afferenza alla classe ATC L è associata a una tempistica mediana di valutazione complessiva inferiore rispetto alle altre classi farmaceutiche. Questa riduzione della tempistica mediana è imputabile ai tempi di valutazione in CPR più brevi sebbene, anche per questo gruppo, non sembra esserci una correlazione ad un numero minore di rinvii, approfondimenti e convocazioni.

TABELLA 3 - Stratificazione delle tempistiche per *step* del processo di valutazione

|                               | Numero di giorni      |          |          |        | CTS                   |           |        | CPR                   |              |
|-------------------------------|-----------------------|----------|----------|--------|-----------------------|-----------|--------|-----------------------|--------------|
|                               | Mediana<br>(min; max) |          |          |        | Mediana<br>(min; max) |           |        | Mediana<br>(min; max) |              |
|                               | Tot.                  | CTS      | CPR      | Rinvii | Approfondimenti       | Audizioni | Rinvii | Approfondimenti       | Convocazioni |
| <b>Totale (N. Tot. = 180)</b> | 439,5                 | 31,5     | 91       | 0      | 2                     | 0         | 0      | 0                     | 0            |
|                               | (128; 1.439)          | (1; 577) | (0; 542) | (0; 3) | (0; 8)                | (0; 2)    | (0; 3) | (0; 0)                | (0; 5)       |
| <b>Malattie rare</b>          |                       |          |          |        |                       |           |        |                       |              |
| FMnR<br>(n = 102)             | 419,5                 | 30,0     | 63,5     | 0      | 1                     | 0         | 0      | 0                     | 0            |
|                               | (203; 1.439)          | (1; 577) | (0; 542) | (0; 3) | (0; 8)                | (0; 2)    | (0; 3) | (0; 0)                | (0; 2)       |
| FMR<br>(n = 78)               | 462,0                 | 68,5     | 128,3    | 0      | 2                     | 0         | 0      | 0                     | 0            |
|                               | (128; 931)            | (1; 371) | (1; 479) | (0; 3) | (0; 6)                | (0; 1)    | (0; 2) | (0; 0)                | (0; 5)       |
| <i>p-value*</i>               | 0,664                 | 0,246    | 0,026*   | 0,166  | 0,910                 | 0,716     | 0,220  | 0,905                 | 0,403        |



|                                                     |                       |                  |                   |             |             |             |             |             |             |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Sottogruppo nelle sole malattie rare (N. Tot. = 78) |                       |                  |                   |             |             |             |             |             |             |
| Riconoscimento dell'orfanicità del farmaco          |                       |                  |                   |             |             |             |             |             |             |
| FnOMR<br>(n = 12)                                   | 443,0<br>(275; 741)   | 45,5<br>(1; 244) | 71,0<br>(1; 287)  | 0<br>(0; 2) | 1<br>(0; 3) | 0<br>(0; 1) | 0<br>(0; 1) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 1) |
| FOMR<br>(n = 66)                                    | 462,0<br>(128; 931)   | 50,0<br>(1; 371) | 112,5<br>(1; 479) | 0<br>(0; 3) | 2<br>(0; 6) | 0<br>(0; 1) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 5) |
| p-value*                                            | 0,863                 | 0,868            | 0,053             | 0,961       | 0,090       | 0,708       | 0,286       | 0,561       | 0,372       |
| Riconoscimento dell'innovatività (N. Tot. = 180)    |                       |                  |                   |             |             |             |             |             |             |
| Fnl<br>(n = 134)                                    | 445,5<br>(203; 1.439) | 30,5<br>(1; 577) | 88,5<br>(0; 542)  | 0<br>(0; 3) | 1<br>(0; 7) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 3) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 5) |
| FI (n = 46)                                         | 431,5<br>(128; 766)   | 57,0<br>(1; 440) | 94,0<br>(1; 373)  | 0<br>(0; 3) | 2<br>(1; 8) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 3) |
| p-value*                                            | 0,739                 | 0,263            | 0,267             | 0,534       | 0,003*      | 0,734       | 0,995       | 0,529       | 0,983       |
| Classe ATC L (N. Tot. = 180)                        |                       |                  |                   |             |             |             |             |             |             |
| FnATCL<br>(n = 108)                                 | 473,5<br>(230; 1.439) | 32,5<br>(1; 371) | 99,5<br>(0; 542)  | 0<br>(0; 3) | 2<br>(0; 7) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 3) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 5) |
| FATCL<br>(n = 72)                                   | 405,5<br>(128; 931)   | 29,0<br>(1; 577) | 63,5<br>(1; 336)  | 0<br>(0; 3) | 1<br>(0; 8) | 0<br>(0; 2) | 0<br>(0; 1) | 0<br>(0; 0) | 0<br>(0; 3) |
| p-value*                                            | 0,037*                | 0,206            | 0,021*            | 0,867       | 0,965       | 0,566       | 0,026*      | 0,439       | 0,847       |

\*Non parametric Mann-Whitney U test (α = 0,05).

Discussione

La presente analisi rappresenta un ampliamento e un aggiornamento di precedenti studi sulle tempistiche autorizzative dei farmaci in Italia, con un *focus* sulle attività valutative delle Commissioni AIFA (CTS e CPR) prima dell'introduzione della nuova CSE (1,7,8). L'obiettivo è stato quello di fornire un *benchmark* per future analisi, che potrà essere utile per confrontare le *performance* valutative della nuova CSE, in un contesto regolatorio in continua evoluzione.

I risultati ottenuti si inseriscono in continuità con le precedenti ricerche sullo stesso argomento, rafforzandone la validità attraverso l'applicazione coerente della stessa metodologia. Questo approccio consente non solo di confrontare in modo diretto i dati raccolti in diverse fasi temporali, ma anche di consolidare un quadro robusto e comparabile delle tempistiche autorizzative, offrendo così una base affidabile per valutazioni future e per l'identificazione di *trend* evolutivi nel processo di approvazione dei farmaci.

Dai dati emerge che i FMR e i FOMR richiedono una durata maggiore nelle fasi di *assessment* delle Commissioni, soprattutto nella fase di revisione da parte del CTS. Questo potrebbe essere dovuto a richieste di approfondimenti supplementari o alla maggiore incertezza associata a queste classi di farmaci, che richiedono una valutazione dettagliata della loro efficacia e del loro valore economico.

In particolare, i dati mostrano che la fase di negoziazione in CPR è significativamente più lunga per i FMR che per i farmaci non destinati a malattie rare (FMnR), con una durata mediana di 128,3 giorni contro 63,5 giorni. Anche i farmaci orfani (FOMR) richiedono più tempo rispetto ai non orfani (FnOMR), sia in CTS che in CPR, il che sottolinea le complessità aggiuntive legate alla maggiore incertezza valutativa

che comportano questi farmaci. Diversi fattori possono contribuire a questo allungamento dei tempi. Per esempio, la mancanza di comparatori diretti o di valide alternative terapeutiche, una situazione che si verifica frequentemente per i farmaci orfani, può aumentare l'incertezza e rendere il processo di valutazione più complesso. In assenza di dati comparativi solidi, le autorità regolatorie e gli enti pagatori devono spesso basarsi su evidenze indirette, su dati di *real world* o su *endpoint* surrogati, che richiedono un'analisi più approfondita e discussioni più articolate. Inoltre, il fatto che i farmaci per le malattie rare siano destinati a popolazioni di pazienti ristrette comporta spesso l'analisi di studi clinici con dimensioni del campione ridotte e una disponibilità limitata di dati a lungo termine su efficacia e sicurezza, rendendo il processo decisionale ancora più complesso. Tutti questi elementi richiedono un approccio più cauto e dettagliato in fase di negoziazione, con un possibile impatto sulla tempistica complessiva dell'*iter* di approvazione.

Lo stesso fenomeno si osserva per i farmaci innovativi (FI), che, benché non presentino una differenza statisticamente significativa rispetto ai farmaci non innovativi (FnI), richiedono anch'essi fasi di *assessment* più lunghe. In particolare, in CTS si osserva come i FI abbiano una tempistica mediana più lunga rispetto ai FnI (57,0 giorni contro 30,5 giorni, p = 0,263).

Questo allungamento delle tempistiche può essere spiegato dal fatto che la valutazione dell'innovatività è una delle attività svolte dal CTS e tale processo potrebbe incidere sui tempi complessivi di analisi. La necessità di esaminare il grado di innovazione di un farmaco, valutandone il valore aggiunto rispetto alle terapie esistenti in termini di beneficio clinico, meccanismo d'azione e impatto sulla pratica clinica, potrebbe giustificare una maggiore durata del processo decisionale. Inoltre, questa tendenza potrebbe essere legata alla crescente

complessità dei trattamenti innovativi, che spesso introducono nuove tecnologie, approcci terapeutici avanzati o modalità di somministrazione non convenzionali. La valutazione di questi aspetti richiede un'analisi più approfondita, nonché una discussione più articolata sugli impatti economici e di sostenibilità del sistema sanitario. Di conseguenza, il processo di *assessment* per i farmaci innovativi può risultare più articolato e, di riflesso, più lungo rispetto a quello dei farmaci non innovativi.

Un aspetto particolarmente interessante riguarda i farmaci appartenenti alla classe ATC L, che rappresentano il 40% delle nuove molecole incluse nell'analisi. Questi farmaci hanno mostrato tempi di valutazione significativamente più rapidi rispetto a quelli di altre classi terapeutiche (452,0 giorni vs 511,9 giorni,  $p = 0,037$ ). Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i farmaci antineoplastici e immunomodulatori sono spesso prioritari per via della gravità delle patologie che trattano, nonché delle pressioni sociali e politiche per accelerare l'accesso a terapie salvavita.

Ciò premesso, provando a comparare i risultati ottenuti con quelli disponibili in letteratura su campioni parzialmente sovrapponibili, si osserva un incremento delle tempistiche complessive. Lidonnici et al. (2017) hanno riportato una media di 258 giorni per 85 procedure rimborsate come tempo che intercorre tra l'apertura della procedura in CTS e la pubblicazione in GU. Considerazione analoga può essere fatta per lo studio di Raimondo et al. (2020) che riporta un dato medio di 287 giorni (39 procedure) per il periodo 2018-2020 (8). Entrambi gli studi evidenziano quindi tempistiche inferiori rispetto a quelle ivi indagate: ricalcolando la tempistica complessiva sul medesimo periodo temporale degli Autori precedentemente citati (apertura della procedura in CTS - pubblicazione in GU), risulta infatti una tempistica media complessiva di 341 giorni per un numero maggiore di procedure (180) (7). Questo incremento potrebbe essere attribuibile a diversi fattori, tra cui:

- cambio delle Commissioni e dei membri: le differenze nelle tempistiche tra i due periodi potrebbero riflettere approcci valutativi differenti tra le Commissioni, così come un cambio nei membri delle stesse, che può aver introdotto nuove dinamiche e modalità operative;
- aumento dei farmaci per malattie rare e orfani: il numero crescente di farmaci per malattie rare (FMR) e di farmaci orfani (FOMR) potrebbe aver contribuito all'allungamento dei tempi di valutazione. Nello specifico, confrontando il numero di FMR emerso da questa analisi con i dati riportati da Marcellusi et al. (2023), si osserva un incremento del 32% (da 53 FMR a febbraio 2023 a 78 FMR a gennaio 2024), accompagnato da un aumento del 33% nel numero di FOMR (da 43 a 66 nello stesso periodo).

Questo aumento potrebbe aver inciso sulle tempistiche complessive, considerando che i tempi medi di valutazione per queste categorie di farmaci risultano simili tra le due analisi: per i FMR Marcellusi et al. (2023) riportano una tempistica media di 474,2 giorni ( $n = 53$ ) a fronte dei 481,5 giorni ( $n = 78$ ) registrati dalla presente analisi; per i FOMR il dato medio riportato da Marcellusi et al. (2023) (484,3 giorni [ $n = 43$ ]) risulta allineato a quello dell'analisi ivi presentata (483,8 giorni [ $n = 66$ ]).

Questi dati suggeriscono che l'aumento del numero di FMR e FOMR potrebbe aver contribuito all'allungamento complessivo delle tempistiche di valutazione, in linea con la maggiore complessità clinica ed economica di questi farmaci. Tuttavia, pur essendo plausibile che l'incremento delle procedure relative ai FMR e ai FOMR abbia avuto un impatto sulle tempistiche globali, una stima più precisa di tale contributo richiederebbe un'analisi quantitativa più approfondita, che potrebbe essere sviluppata in studi futuri. Pur considerando tali differenze, la presente analisi si distingue per la sua ampiezza, includendo un numero maggiore di nuove entità chimiche (180 farmaci) e un *focus* su sottogruppi di grande rilevanza, come i farmaci innovativi e oncologici. Questo approccio permette una comprensione più articolata delle dinamiche valutative e delle tempistiche di accesso alle cure, in particolare per classi terapeutiche emergenti e strategiche come gli immunomodulatori e i trattamenti oncologici.

Nonostante il valore aggiunto dell'analisi, sono presenti alcuni limiti. *In primis* l'analisi si è concentrata esclusivamente sulle NCE, escludendo i farmaci generici e biosimilari o le estensioni di indicazione. Ciò potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati rispetto alle tempistiche complessive di approvazione e rimborso, che includono una più ampia gamma di tipologie di farmaci.

Secondariamente l'analisi non ha incluso dati sull'uso dei *Managed Entry Agreements* (MEA), che possono influenzare significativamente i tempi di negoziazione. Il MEA è uno strumento importante per la gestione dell'incertezza sui farmaci, in particolare per quelli ad alto costo o con dati limitati, e potrebbe aver influenzato i tempi di approvazione e di rimborso in modo non quantificato, anche se si deve sottolineare che l'utilizzo di questi strumenti è sempre meno frequente (14). Infine, sebbene il numero di farmaci inclusi nell'analisi sia maggiore che negli studi precedenti (1,7,8), la natura descrittiva del presente studio e la mancanza di una stratificazione statistica approfondita rendono difficile individuare con precisione i predittori delle tempistiche di valutazione. Un'analisi più approfondita dei fattori predittivi richiederebbe campioni più ampi e una metodologia statistica avanzata.

## Conclusioni

L'analisi presentata amplia e aggiorna il panorama delle valutazioni precedenti, offrendo una visione approfondita delle tempistiche autorizzative dell'AIFA per le nuove entità chimiche. I risultati indicano una coerenza metodologica con studi pregressi, suggerendo una continuità di analisi, nonostante l'aumento della complessità delle valutazioni e del numero di farmaci trattati.

Tuttavia, si osserva un allungamento complessivo dei tempi rispetto ai periodi precedenti, che potrebbe essere spiegato da una maggiore presenza di NCE destinate a malattie rare e di farmaci orfani. Questi farmaci, caratterizzati da incertezze legate all'efficacia clinica e all'impatto economico, richiedono valutazioni più dettagliate, contribuendo potenzialmente a dilatare i tempi necessari per l'approvazione e la negoziazione.

Un ulteriore aspetto emerso riguarda la crescente importanza dei farmaci innovativi e delle terapie per patologie complesse, che rappresentano una quota sempre più significativa delle procedure valutative. Questi farmaci richiedono approfondimenti continui, dal punto di vista sia scientifico che regolatorio, per bilanciare l'innovazione terapeutica con la sostenibilità economica.

In una prospettiva futura, sarà fondamentale monitorare l'efficacia operativa della nuova CSE, confrontando i dati con quelli delle precedenti Commissioni, per valutare eventuali miglioramenti in termini di efficienza e di rapidità delle valutazioni. L'uso di strumenti innovativi, come il ricorso a nuove tecnologie e a nuovi modelli di valutazione, potrebbe costituire una leva fondamentale per ottimizzare i processi decisionali e per ridurre i tempi di accesso alle terapie più avanzate.

Infine, pur fornendo un quadro dettagliato delle tempistiche, lo studio presenta alcune limitazioni legate all'inclusione esclusiva delle nuove entità chimiche e alla natura descrittiva dell'analisi.

L'obiettivo di questa analisi era descrivere le tempistiche di rimborsabilità e le eventuali differenze tra categorie di farmaci (per esempio, farmaci innovativi vs non innovativi), senza tuttavia analizzare il nesso causale tra le variabili e la durata del processo di valutazione. Per esempio, sebbene i risultati mostrino che i farmaci appartenenti alla classe ATC L tendono ad avere tempi di rimborsabilità inferiori rispetto ai farmaci non ATC L, ciò non implica necessariamente che l'appartenenza a questa classe sia un fattore determinante per una procedura più rapida.

Inoltre, non avendo accesso ai *dossier* di Prezzo & Rimborso (P&R) dei farmaci analizzati né ai pareri espressi da AIFA, non è stato possibile identificare con certezza quali variabili siano state effettivamente considerate da CTS e CPR nel processo decisionale e quale sia stato il loro impatto sulle tempistiche di accesso alla rimborsabilità. Fattori quali il contesto epidemiologico, il *place in therapy*, la disponibilità di alternative terapeutiche, il costo del trattamento e persino considerazioni di natura etica potrebbero aver influenzato significativamente la durata della valutazione.

Per queste ragioni, si è scelto di sviluppare un'analisi esclusivamente descrittiva, con l'obiettivo di fornire un quadro chiaro delle tempistiche e delle loro variazioni tra le diverse categorie di farmaci, senza formulare inferenze causali sulle determinanti specifiche dei tempi di rimborsabilità. In futuro, sarà necessario condurre studi più approfonditi che tengano conto di un campione più ampio di farmaci e che analizzino in modo più dettagliato i fattori predittivi delle tempistiche autorizzative. Questo consentirà di fornire indicazioni più precise per migliorare ulteriormente l'efficacia delle procedure regolatorie e assicurare un accesso rapido e sostenibile ai trattamenti innovativi.

## Disclosures

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

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

**Data availability statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding Author. The data are not publicly available due to restrictions because they are subject to corporate ownership.

## Bibliografia

1. Marcellusi A, Raimondo P, Galeone C, Canonico PL. Time to market access in Italy: durata del processo di P&R per i farmaci per le malattie rare. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2023 Oct 31; 10:79-88. [CrossRef](#).
2. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (Testo rilevante ai fini del SEE). [Online](#) (Accessed December 2024)
3. Kwon HY, Kim H, Godman B. Availability and Affordability of Drugs With a Conditional Approval by the European Medicines Agency; Comparison of Korea With Other Countries and the Implications. *Front Pharmacol*. 2018;9:938. [CrossRef PubMed](#)
4. Oye KA, Eichler HG, Hoos A, Mori Y, Mullin TM, Pearson M. Pharmaceuticals Licensing and Reimbursement in the European Union, United States, and Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(6):626-632. [CrossRef PubMed](#)
5. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2023 Survey (published June 2024): [Online](#) (Accessed December 2024)
6. AIFA. Rapporto sulle tempistiche delle procedure di prezzo e rimborso dei farmaci nel periodo gennaio 2018 – 2022. Area Strategia ed Economia del Farmaco, Settore HTA ed Economia del Farmaco- Aprile 2023. [Online](#) (Accessed December 2024)
7. Lidonnici D, Ronco V, Isernia M, et al. Tempi di accesso ai farmaci in Italia nel periodo 2015-2017: analisi delle tempistiche di valutazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2018;2018. [CrossRef](#)
8. Raimondo P, Casilli G, Isernia M, et al. Le tempistiche autorizzative di AIFA: un confronto tra le due commissioni consultive e tecnico-scientifiche succedutesi nel periodo 2015-2020. *Glob Reg Health Technol Assess*. 2020 Dec 14;7:109-114. [Italian. CrossRef](#).
9. Series OR. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. [Online](#) (Accessed December 2024)
10. European Medicines Agency (EMA). Official website of the European Union. Human Medicines search. [Online](#) (Accessed December 2024)
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Esiti delle riunioni CTS e CPR. [Online](#) (Accessed December 2024)
12. Gazzetta ufficiale della Repubblica Italiana. [Online](#) (Accessed December 2024)
13. Report EXPLORARE: Rare Disease Deep Dive & Proposals (Febbraio 2023). [Online](#) (Accessed December 2024)
14. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto nazionale 2022. [Online](#) (Accessed December 2024)

# Cost-analysis from real-world REDS study on dalbavancin in inpatient treatment of acute bacterial skin and skin structure infections

Matteo Scortichini<sup>1</sup>, Alessandro Ruggieri<sup>2</sup>, Agnese Cattaneo<sup>2</sup>, Patrizia Mascagni<sup>3</sup>, Paolo Sciattella<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Economic Evaluation and HTA, CEIS, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>2</sup>Global Medical Department, Angelini Pharma SpA., Rome - Italy

<sup>3</sup>Hippocrates Research SRL, Genova - Italy

## ABSTRACT

**Introduction:** Inpatient treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs) involves a significant economic burden on the healthcare system.

The aim of the present analysis was to estimate the expenditure, in terms of direct and indirect healthcare costs, for patients hospitalized with a confirmed diagnosis of ABSSSI, evaluating the impact of dalbavancin, compared to the other Standard of Care of the same IV antibiotic class, analyzed in the REDS study.

**Methods:** The analysis was carried out using data collected as part of the study "Retrospective Effectiveness study of dalbavancin and other Standard of care of the same class IV lipo and glycopeptides) in patients with ABSSSI" (REDS study).

In the present analysis, the economic impact of managing patients hospitalized for ABSSSI was estimated by evaluating both the direct healthcare costs relating to hospital and pharmaceutical care and the indirect costs relating to the loss of productivity due to the pathology.

**Results and Conclusions:** The analysis of data from the REDS study made it possible to estimate the economic impact of the management of patients hospitalized for ABSSSI, depending on the treatment received during hospitalization.

The results highlighted a reduction in costs for patients treated with dalbavancin, both for direct healthcare costs and indirect costs, over the entire observation period. Again, the reduction increases, reaching statistical significance, and the costs are evaluated from the beginning of the treatment.

**Keywords:** Acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI, Cost-minimization analysis, Dalbavancin, Pharmacoeconomic

## Introduction

Acute bacterial skin and soft tissue infections (ABSSSIs) are among the most common infections in the general population, with incidence constantly increasing (1,2).

The term "acute bacterial skin and skin structure infection" (ABSSSI) was coined in 2013 by the US Food and Drug Administration (FDA) to identify a subset of severe skin and soft tissue infections (SSTIs) typically treated with parenteral antibiotic therapy includes cellulitis/erysipelas, wound infection, and major cutaneous abscess with a minimum lesion surface area of 75 cm<sup>2</sup> (3).

Causative pathogens are mostly gram-positive, with *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Streptococcus pyogenes* strains representing the most prevalent pathogens (3,4).

ABSSSIs represent a challenging medical problem since they can result in severe complications, imposing significant morbidity and a high economic burden on the healthcare systems due to the associated hospitalization and healthcare costs. (1,5-7).

The ABSSSI clinical outcome is influenced by risk factors such as advanced age, multiple comorbidities (especially diabetes, obesity, vascular insufficiency, immunodepression, and recent surgery) (8,9), and being colonized by MRSA. The emergence of MRSA infections, with high pathogenicity and multi-drug resistance, has reduced effective treatment options, causing prolonged hospitalization. A retrospective observational study from 12 European countries to evaluate treatment patterns of patients with MRSA estimated that the hospital length of stay (LoS) ranged from 15.2 to 25.0 days across Europe (11).

The standard treatment course for ABSSSI ranges from 5 to 14 days of systemic intravenous therapy (IV) (11), with

Received: October 30, 2024

Accepted: May 15, 2025

Published online: June 9, 2025

## Corresponding authors:

Patrizia Mascagni, Alessandro Ruggieri

email: [p.mascagni@hippocrates-research.it](mailto:p.mascagni@hippocrates-research.it); [alessandro.ruggieri@angelinipharma.com](mailto:alessandro.ruggieri@angelinipharma.com)



the necessity of long-lasting inpatient treatment; moreover, data indicate that many patients admitted with ABSSSI have minimal comorbidities and mild or no systemic signs of infection and often remain hospitalized after their acute infection resolves solely for continued intravenous antibiotics (12-14). The consequences of this practice on the healthcare system are substantial: data show that inpatient care for ABSSSI patients is 2-4 times more costly than outpatient care (15).

Clinical strategies to avoid hospitalization and/or minimize the LoS to prevent readmissions and hospital-acquired infections can reduce the ABSSSI-related healthcare burden (12).

The possibility of early discharge has been facilitated by the introduction of long-acting antibiotics such as dalbavancin that can be administered as a single dose or with a loading dose followed by a second dose after 1 week, allowing physicians to either discharge patients early or avoid hospitalization in patients who are clinically stable (16-19).

Dalbavancin is a lipoglycopeptide antibiotic with in vitro bactericidal activity against gram-positive pathogens and is indicated for use in adults with ABSSSI. Its concentration-dependent activity and prolonged half-life provide a convenient single-dose alternative to multi-dose daily therapies for ABSSSI (18).

While the tolerance, efficacy, and effect on LoS of dalbavancin have been confirmed both for on- and off-label indications (20-26), the associated economic benefit is mostly based on simulations (7,27,28). Most economic studies have extrapolated the reduction in the LoS observed in real-life studies compared to usual treatments to a reduction in hospitalization-related costs from a societal perspective (23,29,30). To date, real-life and budget impacts on the ABSSSI on-label indication have been poorly described, and it has not been formally confirmed whether dalbavancin use results in a LoS reduction compensating for the treatment cost (31).

The "REDS study" was an observational, multicentre, retrospective, cohort study conducted in 16 hospitals in Italy and Greece, including 170 adult patients of any age, hospitalized for at least 2 days with evidence of primary diagnosis of ABSSSI and treated with dalbavancin or Standard of Care (SoC) IV antibiotics (vancomycin, teicoplanin or daptomycin) (32).

The present pharmacoeconomic analysis was conducted to assess if the favorable results obtained in the REDS study with dalbavancin in terms of clinical cure, reduction of concomitant antibiotic treatment, and LoS were also associated with significant direct and indirect cost savings.

## Methods

The analysis was carried out using data collected as part of the study "Retrospective Effectiveness Study of Dalbavancin and other Standard of care of the same class (IV lipo and glycopeptides) in patients with ABSSSI" (REDS study) (32).

In the present analysis, the economic impact of managing the patients hospitalized for ABSSSI was estimated by evaluating both the direct healthcare costs relating to hospital and pharmaceutical care and the indirect costs relating to the loss of productivity due to the pathology.

In particular, for direct healthcare costs, the following expenditure items were considered:

- Index hospitalization: i.e., the hospitalization that led to the inclusion of the patient in the study, valued by multiplying the number of days of hospitalization by the average cost of a day of hospitalization at a national level (33), equal to €834. To compare the cost associated with the patient depending on the treatment prescribed, the expense was obtained/estimated considering both the total duration and the days of hospital stay between the first administration of lipoglycopeptides and the date of discharge.
- Subsequent visits and hospitalizations: subsequent check-ups and unplanned hospitalizations were valued using the same procedure described for the index hospitalization, considering the days of hospitalization between the date of admission and discharge.
- Antibiotic treatment and concomitant drugs: The cost of the drugs was determined using the national reimbursement price at the time of dispensing.

For indirect costs, the loss of productivity was valued by applying the Human Capital Approach (HCA) method (34).

In detail, the days of work lost due to hospitalization were valued considering the average daily income by sex and age group (35) (15-24,25-34,35-44,45-54,55-64,65+), discounted by the sex- and age-specific unemployment rate (36). For subjects over 74 years of age, zero productivity loss was assumed. The sex and age-specific daily productivity thus obtained was multiplied by the number of days of work lost, considering both the period from hospitalization to discharge and the time span between the start of treatment and discharge.

For each patient, a total cost was obtained as the sum of direct healthcare costs and indirect costs. A descriptive analysis was performed evaluating the average costs per patient treated with dalbavancin or other drugs (others). The presence of statistically significant differences between the costs incurred for patients belonging to the two groups was assessed using the non-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW) test.

## Results

### Direct healthcare costs

In the REDS study, out of 170 patients included, 50 (29.4%) were treated with dalbavancin, 120 with other IV Standard of care (SoC) of the same class (i.v. lipo and glycopeptides teicoplanin, daptomycin, and vancomycin).

The average LoS for the index hospitalization was 14.5 days, with a shorter duration in patients treated with dalbavancin (11.3) compared to SoC (15.8, Fig. 1). Considering the hospital stay starting from the first administration of the treatment, the average was equal to 7.8 days in patients treated with dalbavancin and 14.1 days in the ones treated with other SoC antibiotics (average in the entire population 12.2).

Applying the national average cost per day of hospitalization to these data, an average expense of €9,040 resulted in the dalbavancin group, compared to €13,177 in the SoC group (–28.5%). When only considering the cost of hospitalization

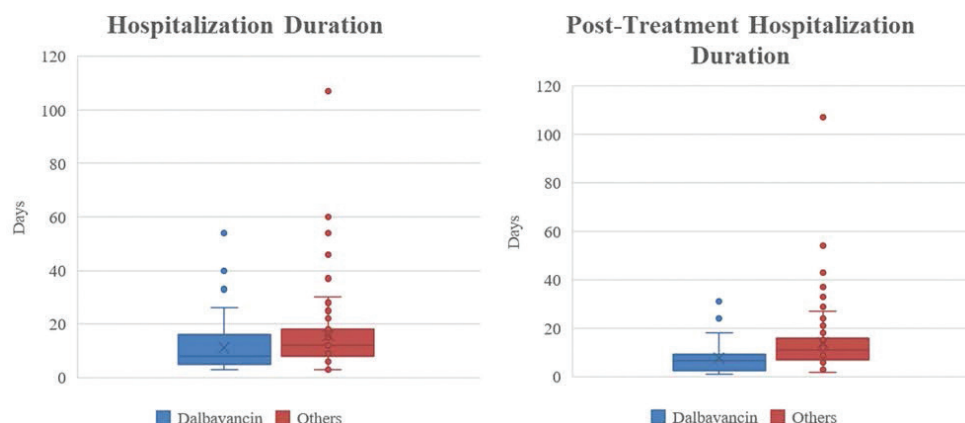


**FIGURE 1** - Distribution of average hospital stay (total and following treatment) by type of lipoglycopeptide administered. Each box plot shows the average distribution of hospitalization duration (on the left) and Post-Treatment Hospitalization duration (on the right), comparing the use of dalbavancin (Blue) with SoC (Red). The horizontal bar in the box represents the median, the box represents the Interquartile range, the cross within the box represents the mean, and the vertical bars represent the standard deviation.

following the administration of the dalbavancin or SoC treatment, the expense dropped to €6,539 in patients treated with dalbavancin, compared to €11,725 in those treated otherwise (-44.2%).

During the follow-up, 6 (12.0%) patients in the dalbavancin group underwent further hospitalizations; in the SoC group, 15 (12.5%) patients were re-hospitalized. The average LoS was 8.0 and 8.6 days, respectively. For this expense item, average costs were estimated at €598 in the SoC group and €667 (+11.2%) in the Dalbavancin group.

The average expense for the antibiotic treatment was €2,944, with a higher cost for dalbavancin (€4,133) compared to SoCs (€2,519, +64.1%). Only 20.0% of patients treated with dalbavancin were found to use other drugs during the observation period, for an average expense of €9. However, 62 (51.7%) patients belonging to the SoC group were administered with other drugs for an average cost of €57.

### Indirect costs

The distribution of the population under study by sex and age group is shown in Figure 2.

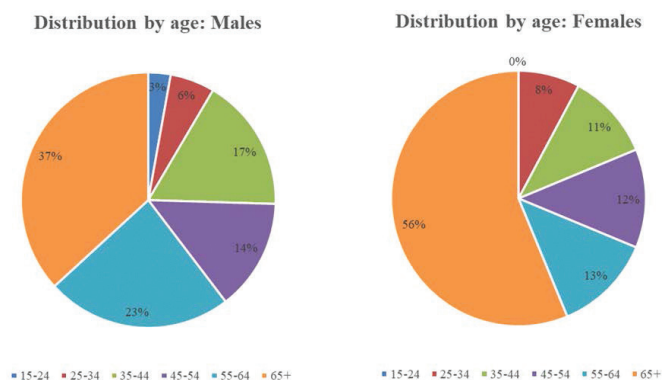


**FIGURE 2** - Distribution by age and sex of the study population. Each pie chart shows the distribution by age for males (on the left) and for females (on the right). Each color represents an age range (years old): 15-24 (blue), 25-34 (red), 35-44 (green), 45-54 (violet), 55-64 (light blue), and 65+ (orange).

Mean age was comparable in the two groups analyzed (59.6 and 59.4), with a lower percentage of men in the dalbavancin group (52.0%) compared to the SoC group (66.7%).

When the entire duration of the index hospitalization was considered, a loss in productivity of €923 was estimated in the SoC group, compared to €584 in the dalbavancin group (-36.8%).

Taking into consideration the duration of hospitalization from treatment start, the expense dropped to €825 in the SoC group and to €402 in the Dalbavancin group (-51.2%)

### Total costs

Table 1 shows the total costs obtained by adding all the expense items. On average, for a patient hospitalized with a diagnosis of ABSSSI, an estimated expense of €16,552 has been estimated starting from the date of admission to the hospital. Taking into consideration the entire duration of the first hospitalization, the average cost associated with a patient treated with dalbavancin was €14,817, -14.2% compared to that estimated for the other patients (€17,274). In this case, the MWW test did not highlight a statistically significant difference in the two groups (p-value 0.263). However, considering only the period following treatment, the average expense per patient treated with dalbavancin was €11,750, -25.3% compared to the SoC group (€15,724), the difference resulted statistically significant (p-value 0.016).

The MWW test was also used to evaluate the differences between the two groups for each single expense item: except for unplanned visits (p-value 0.923, Table 1), the average cost gap per patient was always statistically significant, with spending on antibiotics being the only category in which the cost was higher in the dalbavancin group.

### Discussion

ABSSSIs are a frequent reason for hospital admission, and nearly 10% of all hospital antibiotic therapy is attributed to ABSSSIs, which is a consequently relevant healthcare system burden (37).

**TABLE 1** - Summary of costs by expense item and type of lipoglycopeptide administered

| Antibiotic Treatment | Cost of first hospitalization |                                | Productivity loss |                | Antibiotics | Concomitant Treatment | Unplanned Visits | Total        |                |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|-------------|-----------------------|------------------|--------------|----------------|
|                      | Total hospitalization         | Post-treatment hospitalization | Total             | Post-treatment |             |                       |                  | Whole period | Post-treatment |
| Total                | 12,073 €                      | 10,199 €                       | 823 €             | 701 €          | 2,994 €     | 43 €                  | 618 €            | 16,552 €     | 14,555 €       |
| dalbavancin          | 9,424 €                       | 6,539 €                        | 584 €             | 402 €          | 4,133 €     | 9 €                   | 667 €            | 14,817 €     | 11,750 €       |
| Other                | 13,177 €                      | 11,725 €                       | 923 €             | 825 €          | 2,519 €     | 57 €                  | 598 €            | 17,274 €     | 15,724 €       |
| Δ (dalba - other)    | -3,753 €                      | -5,186 €                       | -340 €            | -423 €         | 1,614 €     | -49 €                 | 70 €             | -2,457 €     | -3,974 €       |
| Variation %          | -28.5%                        | -44.2%                         | -36.8%            | -51.2%         | 64.1%       | -84.9%                | 11.6%            | -14.2%       | -25.3%         |
| MWW TEST (p-value)   | 0.002                         | <0.001                         | 0.041             | 0.002          | <0.001      | <0.001                | 0.923            | 0.263        | 0.016          |

Δ: Delta (difference between dalbavancin and SoC group)

MWW TEST: Mann-Whitney-Wilcoxon test

Indeed, the management of ABSSSIs is complex, given the frequent association with comorbidities such as obesity, diabetes mellitus, and peripheral vascular disease, which may complicate the choice of the appropriate empirical antibiotic therapy. Early initiation of effective treatment and early response to treatment have been linked to better patient outcomes and reduced healthcare costs (38,39).

The REDS retrospective study, including patients with ABSSSIs treated in hospital setting with dalbavancin or other SoCs (teicoplanin, vancomycin, daptomycin), from 16 sites in Italy and Greece, added important real-life data about effectiveness and effect on LoS of dalbavancin compared to SoCs for the treatment of ABSSSI (32).

The present cost analysis enabled us to estimate the economic impact of the management of these patients, depending on the treatment received during hospitalization.

Overall, 170 patients were included in the REDS study and analyzed, 50 in dalbavancin and 120 in the SoC group, the rate as per protocol (1:2); no selection bias was applied. It should be noted that patient demographics and clinical characteristics were well balanced according to age, number of comorbidities, and severity of infection. Only the sex distribution was significantly different, with a lower percentage of men in the dalbavancin group (52.0%) compared to the control group (66.7%). The different sex distribution could explain why, from our cost analysis, the discounted median daily income resulted slightly higher in the SoC (€70) than in the dalbavancin group (€65).

The present analysis conducted on the REDS study database showed that dalbavancin-based treatment significantly reduced the LoS compared with the SoCs: the average LoS for the index hospitalization was 14.5 days, with a shorter duration in patients treated with dalbavancin (11.3) than in the others (15.8). The difference was even more evident when we considered the hospital stay starting from the first administration of the dalbavancin or SoC treatment: in fact, in this case, the average was equal to 7.8 days in patients treated with dalbavancin and 14.1 days in the others.

Applying to these data the national average cost of hospitalization per day, we obtained a lower average expense in the dalbavancin group compared to the rest of the population. The gap was accentuated when we considered the cost of hospitalization following the administration of antibiotic treatment.

To be noted that, in the REDS study, the elapsed days from the first evaluation of ABSSSI and the start of study therapy (dalbavancin or SoCs) was 3 days, (interquartile range (IQR): 1.0-5.0) in dalbavancin and 1 day (IQR 1.0-2.0) in SoCs. This observation probably means that clinicians started or continued wide-spectrum therapies (i.e., after surgery) before prescribing dalbavancin, while SoCs were started sooner, alone or in combination.

Our finding is in line with a recent study conducted in 2 sites in Italy with dalbavancin and SoC (40), where dalbavancin resulted associated with a significant reduction of LoS ( $5 \pm 7.47$  days for dalbavancin,  $9.2 \pm 5.59$  days for SoC;  $p < 0.001$ ) and maximum benefit in term of cost-saving with its early use (first- or second-line treatment), the authors suggesting that dalbavancin should be recommended as an early treatment rather than for compassionate use after failures of multiple other antibiotics. Another study based on an Italian cohort of patients who switched from SoC to dalbavancin for the treatment of ABSSSIs found that the length of hospital stay for these patients was 13 days, while the hypothetical duration of hospitalization, in the absence of the switch, would have been 30 days (41). The study thus highlighted a longer average length of stay than what we observed, but it demonstrated a similar impact of dalbavancin in halving the duration of the hospital stay.

Taking into consideration the other expenses, in our analysis, the average cost of dalbavancin treatment was higher compared to others, while the average cost of additional antibiotic treatments resulted in higher costs in the SoC group. This could be explained by the fact that the REDS study showed that the proportion of patients assuming more than one concomitant antibiotic was 22.0% in dalbavancin vs. 54.2% in SoCs, with 4.0% in dalbavancin and 31.7% in SoC

assuming more than two antibiotics. About 21% of patients in SoC switched to other antibiotics compared to 0.6% in dalbavancin. In summary, the number of antibiotics used from hospitalization to 30 days after discharge was 211 overall, with 32 antibiotics used for 50 patients in the dalbavancin group and 179 antibiotics used for 120 patients in the SoC group (32).

Even if the direct cost per patient of switching or concomitant use of multiple additional antibiotics could not appear significant by itself, the indirect cost in terms of drug-related safety events and of antibiotic resistance is not negligible at all: antibiotic resistance (AMR) has developed as one of the major urgent threats to public health causing serious issues to successful prevention and treatment of persistent diseases and misusing and overusing different antibacterial agents in the health care setting are considered the major reasons behind the emergence of antimicrobial resistance (42).

A recent OECD assessment estimated that, to date, AMR costs about EUR 1.1 billion per year in European countries, and in Italy, it will cost EUR 11 billion between now and 2050 (43).

As regards the indirect costs, if the entire duration of the index hospitalization was considered, a higher loss in productivity was estimated in the SoC group compared to the dalbavancin group. When we considered the duration of hospitalization starting from treatment, this gap increased further.

As regards the rehospitalizations that occurred during the follow-up, the rate was similar in the two groups; also, the average hospital stay was similar. For this expense item, the average cost in the dalbavancin group was estimated to be 11.2% more than the SoC group.

In conclusion, we found an overall expense of 14,817 Euros for ABSSSI management in the dalbavancin group, of which 9,040 were due to hospitalization costs (61%). Out of 17,274 for the SoC group, 13,177 euros were spent on hospitalization costs (76%). This is consistent with previous analysis showing that the significant costs related to ABSSSIs seem to be associated with hospitalizations, which could affect up to 70% of the total costs for the management of these infections (44).

In summary, our results highlighted a reduction in costs for patients treated with dalbavancin, both for direct healthcare costs and indirect costs, over the entire observation period; this is consistent with findings from other studies highlighting that the cost of the long-acting agent offset by an earlier discharge, especially when antibiotics also needs to cover MRSA; this antibiotic in fact allows a shorter length of hospitalization and a reduced number of procedures that are required for the administration of daily IV treatments, such as implantation of intravascular catheters (45,46).

Moreover, in Europe, an analysis conducted in NHS Greece, Italy, and Spain to assess the economic consequences of adopting ED strategy for the treatment of ABSSSI estimated a major reduction in total number of hospitalization days (32-41%) and total healthcare costs (30-42%) (27), consistent with the results of this dalbavancin study.

Again, the cost reduction increases with dalbavancin, reaching statistical significance ( $p = 0.016$ ) and evaluating the costs starting from the beginning of the treatment.

All of the above suggests that early initiation of effective treatment could reduce healthcare costs (38,39,47), consistent with the outcome of a budget-impact analysis from

the national public health system perspective developed by Marcellusi et al. in three European countries (Italy, Spain, Austria) where the increased early use of dalbavancin resulted potentially able to reduce both hospitalization rates and lengths of hospital stay in non-severe ABSSSI patients (48,49).

When changing the health economic perspective, further advantages can be highlighted in the early initiation with dalbavancin and early discharge: from the hospital management point of view, it may further optimize the resource allocation, increase the free hospital bed capacity, decrease the risk of nosocomial infections. From a patient perspective, it may imply advantages such as shorter periods of incapacity for work, higher quality of life, more effective use of antibiotics to prevent resistance, and less invasive catheters required for long-term application.

## Limitation and Strength

One of the primary limitations of the REDS study lies in its small sample size, which is further divided across 16 centers in two countries. This fragmentation may reduce the statistical robustness of the findings and introduce potential biases related to center-specific practices or patient characteristics. Moreover, due to the retrospective nature of the study, there is an inherent risk of selection bias and incomplete data capture, which could impact the generalizability of the results. We recognize that these limitations may influence the reliability of our conclusions. To mitigate these concerns, future studies with larger and more homogeneous datasets would be valuable in validating these findings across broader contexts.

Moreover, adverse events were not considered in the cost analysis anyway. No deaths or serious ADRs were reported in dalbavancin group (one SADR in the SoC group in the REDS study), where any adverse events/ adverse drug reactions (AEs/ADRs), serious adverse events/serious adverse drug reactions (SAEs/SADRs), any death and any readmissions for any reason up to 30 days from discharge and any available 90-day follow-up data for survival, recurrence of ABSSSI and health issues were collected.

Notwithstanding these limitations, we believe our study has strengths and originality with respect to the published literature: the direct comparison with other SoCs, the inclusion of multiple sites in two Countries, to cover the variety of situations in acute care hospitals, the analysis of multiple outcomes (overall hospital stay and from beginning of treatment, analysis of direct and indirect costs) in a real-world scenario.

## Conclusions

The analysis of data from the REDS study made it possible to estimate the economic impact of the management of patients hospitalized for ABSSSI, depending on the treatment received during hospitalization.

The results highlighted a reduction in costs for patients treated with dalbavancin, both for direct healthcare costs and indirect costs, over the entire observation period. Again, the reduction increases, reaching statistical significance, and the costs are evaluated from the beginning of the treatment.

## Disclosures

**Conflict of interest:** Alessandro Ruggieri and Agnese Cattaneo are Angelini SpA employees. Patrizia Mascagni is a Hippocrates Research SRL employee (CRO delegated for medical writing). The other authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** The study was funded by Angelini Pharma SpA.

**Authors' contribution statements:** All authors contributed to the study's conception and design. Matteo Scortichini and Paolo Sciattella performed the economic analysis. The first draft of the manuscript was written by Patrizia Mascagni, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Ethics approval:** Ethics approval and consent are not applicable for the present economic analysis conducted starting from the database of the REDS study, for which conduction was approved by relevant ethics committees and for which consent to data collection was obtained.

**Availability of data and materials:** The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## References

- Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, et al. Current epidemiology, etiology, and burden of acute skin infections in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;68(suppl 3):S193-S199. [CrossRef PubMed](#)
- Esposito S, Noviello S, Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(2):109-115. [CrossRef PubMed](#)
- USFDA. Guidance for industry acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration. [Online](#) (Accessed October 2024)
- Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-661. [CrossRef PubMed](#)
- Hayward A, Knott F, Petersen I, et al. Increasing hospitalizations and general practice prescriptions for community-onset staphylococcal disease, England. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(5):720-726. [CrossRef PubMed](#)
- Hatoum HT, Akhras KS, Lin SJ. The attributable clinical and economic burden of skin and skin structure infections in hospitalized patients: a matched cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64(3):305-310. [CrossRef PubMed](#)
- Marcellusi A, Viti R, Sciattella P, et al. Economic evaluation of the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSIs) from the national payer perspective: introduction of a new treatment to the patient journey. A simulation of three European countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(5):581-599. [CrossRef PubMed](#)
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a US population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):252. [CrossRef PubMed](#)
- Figtree M, Konecny P, Jennings Z, et al. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. *J Infect*. 2010;60(6):431-439. [CrossRef PubMed](#)
- Eckmann C, Lawson W, Nathwani D, et al. Antibiotic treatment patterns across Europe in patients with complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a plea for implementation of early switch and early discharge criteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(1):56-64. [CrossRef PubMed](#)
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292. [CrossRef PubMed](#)
- Dryden M, Saeed K, Townsend R, et al. Antibiotic stewardship and early discharge from hospital: impact of a structured approach to antimicrobial management. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2289-2296. [CrossRef PubMed](#)
- Lodise TP, Fan W, Sulham KA. Hospital admission patterns in adult patients with skin and soft tissue infections: identification of potentially avoidable hospital admissions through a retrospective database analysis. *Hosp Pract*. 2015;43(3):137-143. [CrossRef PubMed](#)
- Talan DA, Salhi BA, Moran GJ, et al. Factors associated with decision to hospitalize emergency department patients with skin and soft tissue infection. *West J Emerg Med*. 2015;16(1):89-97. [CrossRef PubMed](#)
- Khachatryan A, Ektare V, Xue M, et al. Reducing total health care costs by shifting to outpatient (op) settings of care for the management of Gram+ Acute Bacterial Skin And Skin Structure Infections (ABSSSI). *Value Health*. 2013;16(3):A203. [CrossRef](#)
- European Medicines Agency (EMA). Xydalba summary of product characteristics. [Online](#). (Accessed October 2024)
- Rappo U, Gonzalez PL, Puttagunta S, et al. Single-dose dalbavancin and patient satisfaction in an outpatient setting in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:60-65. [CrossRef PubMed](#)
- Gupta AK, Foley KA, Abramovits W, et al. Dalbavancin (Dalvance) for the treatment of acute bacterial skin infection. *Skinmed*. 2014;12(6):366-369. [PubMed](#)
- Ramdeen S, Boucher HW. Dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(13):2073-2081. [CrossRef PubMed](#)
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2169-2179. [CrossRef PubMed](#)
- Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, et al. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):545-551. [CrossRef PubMed](#)
- Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37(10):1298-1303. [CrossRef PubMed](#)
- Bouza E, Valerio M, Soriano A, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):571-577. [CrossRef PubMed](#)
- Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, et al. Real-world experience with dalbavancin therapy in gram-positive skin and soft tissue infection, bone and joint infection. *Infection*. 2019;47(6):1013-1020. [CrossRef PubMed](#)
- Wunsch S, Krause R, Valentin T, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *Int J Infect Dis*. 2019;81:210-214. [CrossRef PubMed](#)
- Bai F, Aldieri C, Cattelan A, et al. Efficacy and safety of dalbavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) and other infections in a real-life setting: data from an Italian observational multicentric study (DALBITA study). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1271-1279. [CrossRef PubMed](#)



27. Restelli U, Bonfanti M, Croce D, et al. Organizational and financial consequences of the early discharge of patients treated for acute bacterial skin and skin structure infection and osteomyelitis in infectious disease departments in Greece, Italy and Spain: a scenario analysis. *BMJ Open*. 2019;9(9):e031356. [CrossRef PubMed](#)
28. Wilke CO. *Fundamentals of Data Visualization*. O'Reilly Media; 2019.
29. Barbieri M, Bigliano P, Barilà D, et al. Analisi di minimizzazione dei costi del trattamento delle infezioni batteriche acute di cute e struttura cutanea a livello del sito chirurgico in pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico. *HTA Focus*. 2016;3:60-71.
30. Streifel AC, Sikka MK, Bowen CD, et al. Dalbavancin use in an academic medical centre and associated cost savings. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):652-654. [CrossRef PubMed](#)
31. Pizzuti AG, Murray EY, Wagner JL, et al. Financial analysis of dalbavancin for acute bacterial skin and skin structure infections for self-pay patients. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):1043-1053. [CrossRef PubMed](#)
32. Papavramidis T, Gentile I, Cattelan AM, et al. REDS study: retrospective effectiveness study of dalbavancin and other standard of care of the same IV antibiotic class in patients with ABSSSI. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;61(4):106746. [CrossRef PubMed](#)
33. Ministero dell'Economia e delle Finanze Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica: Libro verde sulla spesa pubblica. Doc. 2007/6. (2007). [Online](#) (Accessed October 2024)
34. Mennini FS, Gitto L. Approaches to estimating indirect costs in healthcare: motivations for Choice. *J Eur Econ*. 2022;21(1):17-45. [CrossRef](#)
35. INPS. Osservatorio su lavoratori dipendenti e indipendenti: dati 2020 (2021). [Online](#) (Accessed October 2024)
36. ISTAT. [Online](#) (Accessed October 2024)
37. Grossi AP, Ruggieri A, Vecchio AD, et al. Skin infections in Europe: a retrospective study of incidence, patient characteristics and practice patterns. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(3):106637-106643. [CrossRef PubMed](#)
38. Garau J, Blasi F, Medina J, et al. Early response to antibiotic treatment in European patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections: analysis of the REACH study. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):78. [CrossRef PubMed](#)
39. Lipsky BA, Napolitano LM, Moran GJ, et al. Inappropriate initial antibiotic treatment for complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients: incidence and associated factors. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;79(2):273-279. [Cross-Ref PubMed](#)
40. Bai F, Mazzitelli M, Silvola S, et al. Cost analysis of dalbavancin versus standard of care for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) in two Italian hospitals. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5(2):dlad044. [CrossRef PubMed](#)
41. Polisenio M, Bavaro DF, Brindicci G, et al. Dalbavancin efficacy and impact on hospital length-of-stay and treatment costs in different Gram-positive bacterial infections. *Clin Drug Investig*. 2021;41(5):437-448. [CrossRef PubMed](#)
42. WHO. Antimicrobial resistance (2023). [Online](#) (Accessed October 2024)
43. OECD. Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More. OECD Health Policy Studies. OECD Publishing; 2018.
44. Athanasakis K, Petrakis I, Ollandezos M, et al. Antibacterial treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft tissue infections: a cost and budget impact analysis in Greek hospitals. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):257-268. [CrossRef PubMed](#)
45. Gonzalez J, Andrade DC, Niu J. Cost-consequence analysis of single-dose dalbavancin versus standard of care for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in a multisite healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1436-e1442. [CrossRef PubMed](#)
46. Arrieta-Loitegui M, Caro-Teller JM, Ortiz-Pérez S, et al. Effectiveness, safety and cost analysis of dalbavancin in clinical practice. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29(1):55-58. [CrossRef PubMed](#)
47. Amara S, Adamson RT, Lew I, Huang X. Clinical response at Day 3 of therapy and economic outcomes in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infection (ABSSSI). *Curr Med Res Opin*. 2013;29(7):869-877. [CrossRef PubMed](#)
48. Marcellusi A, Bini C, Andreoni M, et al. Budget impact analysis of dalbavancin in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in three European countries. *Clin Drug Investig*. 2020;40(4):305-318. [CrossRef PubMed](#)
49. Mennini FS, Andreoni M, Sarmati L, et al. PMU29 economic evaluation for the treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structures Infections (Absssi) from the national payer perspective: introduction of a new treatment into the patient journey. Simulation in 3 European countries. *Value Health*. 2019;22(suppl 3):S713. [CrossRef](#)

# C(nn) e uso compassionevole: due approcci per l'early access. Proposte per una migliore gestione

Alberto Bortolami<sup>1</sup>, Irene Marzona<sup>2</sup>, Paolo Stella<sup>3</sup>, Valentina Acciai<sup>4</sup>, Vito Ladisa<sup>5</sup>, Massimo Medaglia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regione Emilia-Romagna - Italy

<sup>2</sup>Dephaforum s.r.l., Milan - Italy

<sup>3</sup>Sezione Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Regione Puglia - Italy

<sup>4</sup>Market Access Ipsen, Milan - Italy

<sup>5</sup>IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan - Italy

## C(nn) and compassionate use: two approaches for early access. Proposals for a better management

**Introduction:** To ensure access to drugs prior to their marketing authorization and/or reimbursability, but outside of clinical trials, two modes of early drug access have been implemented: C(nn) and compassionate use (CU). The C(nn) class of drugs includes drugs in class C that have not yet been negotiated (nn) and allows the company to make available a drug that is authorized but whose Price & Reimbursement is still under negotiation with AIFA; CU, on the other hand, is applied in the absence of viable therapeutic alternatives in life-threatening patients and allows the use of drugs that have not yet been authorized.

**Methods:** This paper highlights some problematic aspects of regional pharmaceutical policies regarding early access drugs, which emerged in the context of a multi-stakeholder working group and proposes resolving guidelines.

**Results:** Referring to C(nn) drugs, the absence of guidance at the central level is currently responsible for great heterogeneity in commercial agreements, in the guidelines adopted by Regions and in the way prescribing centers are selected. Regarding CU, although the regulations are better defined, critical issues were highlighted and addressed, particularly that of therapeutic continuity. The discussion among experts led to the definition of: (i) organizational guidelines, such as the need for common criteria for defining prescribing centers, (ii) contractual guidelines between pharmaceutical and health care companies, and (iii) guidelines aimed at ensuring therapeutic continuity, with the goal of ensuring rapid and equal access to medicines in each Region.

**Keywords:** Early access, Pharmaceutical policies

## Introduzione

In Italia, esistono molteplici strumenti regolatori di Early Access Program (EAP), che offrono ai pazienti affetti da patologie a elevato bisogno clinico insoddisfatto l'opportunità di poter accedere precocemente, qualora il medico curante lo ritenga appropriato, a un farmaco ancora non autorizzato o a un farmaco autorizzato ma per un impiego clinico diverso rispetto a quanto autorizzato. Si tratta, perlopiù, di normative nazionali quindi specifiche del nostro Paese, alcune delle quali si sono rivelate all'avanguardia.

La frammentazione della normativa ha tuttavia creato una grande complessità, nonché una differenziazione di casi, riferimenti legislativi e approcci economici, che appaiono

spesso di difficile comprensione e gestione da parte di tutti gli stakeholder coinvolti.

Gli EAP sono quindi programmi che garantiscono meccanismi etici e controllati di accesso ai farmaci, al di fuori dello spazio di sperimentazione clinica e prima della loro autorizzazione all'immissione in commercio e/o della reimborsabilità e sono rappresentati dai seguenti atti normativi:

- Legge 648/96
- Legge 94/98 (c.d. Legge di Bella)
- DL 219/2006 (c.d. uso nominale)
- DM 7 settembre 2017 (c.d. uso compassionevole)
- Legge 326/2003 (c.d. Fondo 5%)
- DM 16/01/2015 "Hospital exemption"
- Decreto 11/02/1997 per l'importazione di medicinali dall'estero
- C-nn (Decreto legge 13 settembre 2012, n. 158 - c.d. Decreto Balduzzi)

Questo lavoro si focalizza sulla C(nn) fascia C non negoziata e sull'uso compassionevole (CU) (DM 7.9.17), che

**Received:** January 16, 2025

**Accepted:** May 13, 2025

**Published online:** June 10, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Massimo Medaglia

email: [m.medaglia@dephaforum.it](mailto:m.medaglia@dephaforum.it)



costituiscono due diverse modalità di accesso “precoce” al farmaco, qui sotto descritte.

Il CU consente, per pazienti affetti da malattie gravi o rare che si trovino in pericolo di vita e quando, a giudizio del medico, non esistono valide alternative terapeutiche, l’utilizzo di un farmaco non ancora autorizzato e sottoposto a sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell’ambito di una sperimentazione clinica almeno di Fase II conclusa. In caso di malattie rare e di tumori rari devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di Fase I, già conclusi e che abbiano documentato l’attività e la sicurezza del medicinale.

La classe di farmaci in C(nn) è stata istituita con la Legge 189/2012 (Legge Balduzzi) con l’obiettivo di consentire l’immediata disponibilità di un prodotto in attesa della negoziazione di prezzo e rimborso (P&R) di AIFA. La collocazione di un medicinale in classe C(nn) è determinata dalla pubblicazione del relativo provvedimento nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana (GU), che riporta la/e confezione/i autorizzata/e, il numero di AIC delle confezioni interessate e il regime di fornitura, individuato con parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), ora CSE (comprensivo

degli eventuali specialisti autorizzati alla prescrizione). In attesa dell’esito della procedura negoziale di P&R da parte di AIFA, l’azienda farmaceutica titolare dell’AIC può decidere se commercializzare o meno il farmaco. Qualora decida di farlo, è tenuta a comunicare obbligatoriamente ad AIFA il prezzo *ex-factory* o, quando applicabile, il prezzo al pubblico del medicinale, che diviene così acquistabile. L’eventuale acquisto da parte delle Aziende Sanitarie avviene quindi prima che AIFA si sia espressa sulla rimborsabilità a carico del SSN e senza che siano stati definiti il prezzo SSN e le eventuali altre condizioni negoziali e/o limitazioni alla prescrizione (sconti, eventuali MEA, registri di monitoraggio, note limitative, centri e specialisti autorizzati alla prescrizione).

La mancanza di indicazioni a livello centrale rende l’eterogeneità degli eventuali accordi commerciali, l’adozione di linee di indirizzo regionali, nonché la scelta dei centri prescrittori importanti criticità e ciò sollecita una riflessione su come rendere omogeneo ed equo l’accesso ai farmaci in C(nn) a livello intraregionale (1,2).

Le caratteristiche delle due differenti forme di Early Access previste dalle norme nazionali sono sintetizzate nella Tabella 1.

**TABELLA 1** - Caratteristiche distintive di due tipologie di Early Access previste dalle norme nazionali: Fascia C(nn) e Uso Compassionevole

|                                         | Fascia C(nn)                                   | USO Compassionevole                |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|
| Forma di accesso                        | Post-commercializzazione ma pre-rimborsabilità | Pre-commercializzazione            |
| Norma di riferimento                    | Legge 189/2012 (Legge Balduzzi)                | DM 7.9.17                          |
| Alternativa terapeutica                 | N/D                                            | Assente                            |
| Consenso informato                      | NO                                             | SI                                 |
| Documentazione scientifica a supporto   | NO                                             | SI                                 |
| Assunzione di responsabilità del medico | NO                                             | SI                                 |
| Costi                                   | Non a carico del SSN                           | A carico dell’azienda farmaceutica |

**Obiettivo**

Il Forum sulle politiche farmaceutiche regionali (Roma, 14 e 15 marzo 2024) è stato organizzato da Dephaforum e coordinato da Giovanna Scroccaro (Regione Veneto) e Massimo Medaglia (Dephaforum). Hanno partecipato in qualità di consulenti 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 dell’economia, della politica e della legislazione sanitaria.

L’obiettivo del Forum è quello di discutere e confrontarsi su alcuni aspetti delle politiche farmaceutiche regionali e su come le stesse possano essere migliorate per poter consentire un accesso rapido, appropriato, equo e sostenibile ai farmaci in ogni singola Regione.

Nello specifico la tematica dell’equità dell’accesso, della sostenibilità e della garanzia della continuità terapeutica dopo il rimborso SSN sia nell’ambito dei C(nn) che dei CU è stata discussa nel corso del Gruppo di Lavoro dal titolo “Come uniformare a livello regionale l’accesso ai farmaci di fascia C/C(nn) e uso compassionevole”. Si rimanda alla fine dell’articolo per l’elenco dei professionisti che hanno contribuito alla discussione su questa specifica tematica.

**Metodi**

Il presente articolo riporta le conclusioni e le proposte del Gruppo di Lavoro (GdL) citato sopra.

L’indagine è stata condotta nell’ambito di un seminario tematico organizzato con l’obiettivo di elaborare raccomandazioni e proposte per uniformare, a livello regionale, l’accesso ai farmaci di fascia C/C(nn) e all’uso compassionevole.



Il seminario si è articolato in tre fasi principali:

1. **Sessione introduttiva** – Nella prima mattinata, è stata presentata una relazione introduttiva che ha fornito spunti di riflessione sulla tematica in esame, delineando il contesto normativo e le principali criticità riscontrate nell'accesso ai farmaci di fascia C/C(n) e nei programmi di uso compassionevole.
2. **Lavoro del gruppo di studio** – Nel pomeriggio e nella mattinata successiva, il Gruppo di Lavoro (GdL), composto da diversi esperti del settore, ha condotto un'analisi approfondita delle problematiche emerse.
3. **Elaborazione e approvazione delle proposte** – Sulla base delle discussioni e degli spunti emersi, il GdL ha formulato una serie di raccomandazioni e proposte operative, che sono state successivamente approvate dall'intero gruppo presente.

La metodologia adottata nel definire le raccomandazioni è stata quella del consenso tra professionisti, al fine di garantire un confronto multidisciplinare, condividendo le strategie per ottimizzare l'accesso ai farmaci e promuovere una maggiore equità nella gestione delle risorse farmaceutiche a livello regionale.

#### **Spunti di riflessione per il Gruppo di Lavoro**

Per orientare la discussione del GdL, sono stati forniti alcuni spunti di riflessione relativi alle principali problematiche nell'accesso ai farmaci di fascia C/C(n) e all'uso compassionevole. I temi chiave individuati sono stati i seguenti:

- **Equità dell'accesso** nelle due iniziative di accesso precoce.
- **Valutazione dell'impatto economico** di tali iniziative per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
- **Garanzia della continuità terapeutica** dal momento dell'accesso precoce fino alla disponibilità regionale del farmaco, considerando l'inserimento nei prontuari terapeutici e l'individuazione dei centri di riferimento per la prescrizione.

Oltre a queste riflessioni generali, il GdL ha esaminato criticità più specifiche:

- **Uso compassionevole (CU):**
  - Disomogeneità nei requisiti documentali richiesti dai Comitati Etici e nei tempi di espressione del parere.
  - Complessità nella tracciabilità dei farmaci in un contesto non sperimentale.
  - Discontinuità nell'identificazione dei centri prescrittori in programmi di *expanded access*, che talvolta non vengono successivamente riconosciuti come centri prescrittori dopo la Determina di Prezzo e Rimborso (P&R).
  - Scarso utilizzo dei dati raccolti a livello regionale come fonte di evidenza *real-life* su sicurezza, durata ed efficacia dei trattamenti.
  - Eterogeneità dei pareri dei Comitati Etici.

EMA fornisce raccomandazioni sui programmi di uso compassionevole (*Compassionate Use Program*, CUP) attraverso

il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP), ma queste non creano un quadro giuridico. I CUP sono coordinati e implementati dagli Stati Membri, che stabiliscono le proprie regole e procedure (3). Da un'analisi della letteratura (4) è emerso che i CUP sono i più diffusi in tutti gli Stati Membri e UK. Le uniche soluzioni strutturate sono quelle di Francia (ATU e successivamente AP) e Italia (Legge 648/96 e Fondo Nazionale 5%). Belgio, Grecia (per solo uso nominale), Paesi Bassi e Spagna prevedono modalità che possono essere finanziate direttamente dal sistema sanitario pubblico, anche se questo avviene raramente (5).

#### • **Farmaci classificati in C(n):**

- Difficoltà per le Regioni in Piano di Rientro nel sottoscrivere accordi su farmaci non ancora rimborsati, in quanto esclusi dai Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).
- Necessità di monitorare l'utilizzo e di raccogliere dati di esito (rischio/beneficio) per supportare il processo negoziale.
- Mancata possibilità di compensazione interregionale, poiché i farmaci in C(n) non possono essere inclusi nel Testo Unico della mobilità sanitaria.
- Problemi di gestione dei farmaci equivalenti e biosimilari in fascia C(n).
- Disallineamento tra le indicazioni rimborsate in Italia e quelle autorizzate da EMA.
- Restrizioni di utilizzo imposte da AIFA.
- Disomogeneità di linee d'indirizzo regionali. A oggi le Regioni Veneto, Emilia Romagna, Campania e Toscana hanno elaborato documenti regionali.

Questi spunti hanno rappresentato la base per il lavoro di analisi e proposta del GdL, che ha sviluppato raccomandazioni operative volte a superare le criticità emerse.

#### **Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in C(n)**

Con riferimento alla Fascia C(n), il GdL ha concordato che può rappresentare un'importante opportunità di accesso anticipato, rispetto alla formalizzazione delle condizioni di P&R, che è rilevante nel caso di un farmaco con unmet medical need elevato, valore terapeutico importante e in un contesto di tempi di accesso non programmabili. Nel caso invece di farmaci appartenenti alla stessa classe terapeutica e di farmaci già esistenti sul mercato e per i quali non si intravede un valore terapeutico aggiunto, l'inserimento in C(n) può configurarsi come un'opportunità di risparmio per la Regione, qualora il farmaco sia proposto dall'azienda produttrice al prezzo simbolico di 1 €, ma non possono essere trascurati gli effetti distorsivi sul mercato.

Sotto il profilo organizzativo/di processo, il GdL ha proposto che, in assenza di indicazioni a livello centrale:

- sia definita una linea di indirizzo a livello regionale per la gestione dei farmaci in C(n) prendendo ispirazione da quelle già definite in alcune Regioni, con l'indicazione di requisiti minimi per la stipula dei contratti con le imprese e che

- siano definiti i criteri per la definizione dei centri prescrittori.

Il GdL inoltre sottolinea come sia fondamentale valutare l'impatto organizzativo, con una stima del numero di pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento e una valutazione delle complessità generate dalla modalità di somministrazione. Inoltre, la raccolta dei dati di dispensazione, distribuzione, utilizzo e spesa dei farmaci in C(nn), a oggi non disponibili, sarebbe utile in vista anche della rimborsabilità del farmaco, al fine della programmazione della spesa.

Per quanto riguarda il ruolo delle Aziende Sanitarie è stato suggerito che le stesse stipulino i contratti, secondo le linee di indirizzo regionali, verifichino l'appropriatezza prescrittiva, raccolgano i dati circa l'utilizzo del farmaco che forniranno alle Regioni e infine valutino la sostenibilità dei trattamenti.

Dal canto loro, le imprese farmaceutiche dovrebbero essere coinvolte con l'obiettivo di fornire dati utili alla programmazione a livello regionale e di Azienda Sanitaria, comunicando (quando disponibili) i dati epidemiologici e il numero di trattamenti disponibili in C(nn).

Nello specifico, per quanto riguarda gli aspetti contrattuali, il GdL ha proposto che:

**a) In caso di fornitura alle strutture SSN al prezzo di cessione comunicato ad AIFA:**

- Impegno da parte dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il prezzo negoziato sia **inferiore** a quello in C(nn), di prevedere sistematicamente un payback e di restituire all'Azienda Sanitaria la differenza dei costi sostenuti.
- Impegno da parte dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga rimborsato dal SSN secondo criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto a quanto previsto dall'indicazione EMA oppure qualora il farmaco venga classificato in classe C, di garantire la fornitura del farmaco per i pazienti esclusi dalla rimborsabilità e precedentemente avviati al trattamento per almeno 12 mesi, in attesa di ulteriori sviluppi negoziali o di switch a una terapia alternativa rimborsata.

**b) In caso di fornitura alle strutture SSN al prezzo di cessione simbolico di 1 €:**

- Impegno dell'**azienda farmaceutica titolare dell'AIC**, all'esito della negoziazione con AIFA, di fornire il farmaco alle stesse condizioni economiche precedentemente concordate sino alla pubblicazione del provvedimento di individuazione dei centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco in regime di SSN e comunque **per una durata non superiore a 90 giorni dalla data di pubblicazione della Determina AIFA di rimborsabilità in Gazzetta Ufficiale**, al fine di garantire la continuità terapeutica dei pazienti precedentemente avviati al trattamento, e a 60 giorni per i farmaci orfani.
- Inserimento nel contratto di una clausola che, qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga rimborsato dal SSN secondo criteri di eleggibilità più restrittivi rispetto a quanto previsto dall'indicazione EMA, preveda l'impegno da parte dell'**azienda farmaceutica**

**titolare di AIC** a garantire la fornitura del farmaco per i pazienti esclusi dalla rimborsabilità e precedentemente avviati al trattamento, alle stesse condizioni economiche concordate con AIFA fino a eventuale rivalutazione clinica.

- Qualora all'esito della negoziazione con AIFA il farmaco venga classificato in classe C è necessario che negli accordi venga prevista una clausola in cui l'**azienda farmaceutica titolare di AIC** si impegni a garantire la fornitura del farmaco alle stesse condizioni economiche precedentemente concordate, al fine di consentire la continuità terapeutica dei pazienti precedentemente avviati, secondo le necessità indicate dal medico prescrittore.

Il GdL ha infine affrontato il tema dell'uso di farmaci in C(nn) nelle Regioni in Piano di Rientro, identificando due possibili soluzioni al problema evidenziato sopra, vale a dire che tali Regioni non possono fornire prestazioni extra-LEA: prevedere accordi al prezzo di una cessione simbolica (1 euro) o consentire a tali Regioni di acquistare farmaci in C(nn) come deroga alla regola secondo cui non possono erogare prestazioni extra LEA.

**Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in CU**

Con riferimento al CU, il GdL, pur concordando sul fatto che la normativa sia ben definita, ha individuato ambiti di miglioramento.

Un primo suggerimento è che i dati disponibili presso le Aziende Sanitarie (almeno il numero di pazienti inclusi nei programmi di CU per farmaco e indicazione terapeutica) siano resi disponibili, o almeno comunicati semestralmente, alle Regioni.

Rispetto al tema della continuità terapeutica, il GdL ha raccomandato che le imprese si impegnino, nella dichiarazione di disponibilità alla fornitura del medicinale, a consentire l'utilizzo del farmaco giacente in scorta presso la struttura sanitaria alla data di chiusura del CU e ad assicurare il medicinale:

- per un arco temporale di almeno 12 mesi nel caso in cui l'indicazione rimborsata sia più restrittiva rispetto ai criteri di eleggibilità dei pazienti arruolati nel CU o il farmaco venga classificato in Fascia C/C(nn);
- per un massimo di 90 giorni dalla data di pubblicazione in GU e per un massimo di 60 giorni per i farmaci orfani a seguito del rimborso e nel caso in cui l'indicazione rimborsata sia corrispondente ai criteri di eleggibilità del programma di CU.

**Considerazioni e proposte del Gruppo di Lavoro per i farmaci in Fascia C**

Come indicato sopra, il GdL ha affrontato anche il tema dei farmaci in Fascia C di gestione ospedaliera. La discussione si è riferita ai farmaci per i quali non si è raggiunto un accordo negoziale di P&R o l'impresa stessa chiede l'inserimento in Fascia C, escludendo quindi intere classi di farmaci allocate

in C per scelta strategica dei decisori istituzionali (per esempio, le benzodiazepine o i mezzi di contrasto). La rimborsabilità di tali farmaci in ambito ospedaliero è in generale decisa dalle Commissioni Terapeutiche Aziendali e la loro copertura finanziaria può essere garantita dalle tariffe vigenti per le prestazioni di ricovero o ambulatoriali.

Il GdL propone che un farmaco di Fascia C, per il quale non si sia raggiunto un accordo negoziale di P&R (e quindi non nel caso in cui l'azienda abbia richiesto espressamente la non rimborsabilità) e a cui venga riconosciuto un valore terapeutico importante, sia inserito in Lista 648 al massimo per 12 mesi, in attesa di una ri-sottomissione del Dossier di P&R con dati aggiornati.

## Conclusioni

L'accesso a farmaci C(nn) o CU consente:

- ai pazienti di accedere anticipatamente all'innovazione farmacologica;
- alle aziende farmaceutiche di accelerare l'esperienza clinica e di creare una coorte di pazienti utilizzatori;
- alle Regioni/Aziende Sanitarie di garantire alternative terapeutiche indispensabili e, in caso di offerte a prezzo simbolico per farmaci C(nn), di supportare la sostenibilità finanziaria del SSN.

Il GdL ha concluso che l'estrema variabilità regionale nell'accesso ai farmaci in fascia C(nn) e CU debba essere superata, con l'obiettivo di rendere equo a tutti i pazienti l'accesso al farmaco. In questo contesto l'ambito a livello regionale meno normato e quindi più soggetto a maggiore "variabilità" è quello dei farmaci in classe C(nn).

Le raccomandazioni indicate dal GdL, suggerendo indicazioni operative condivise tra Regioni, vogliono proporre azioni di miglioramento gestionale e organizzativo, a vantaggio sia del SSN che dei pazienti, la cui realizzazione, in assenza di indicazioni a livello centrale, consentirebbe di uniformare l'attuale panorama per l'accesso precoce ai farmaci in Italia.

## Acknowledgements

Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro "Come uniformare a livello regionale l'accesso ai farmaci di

fascia C/C(nn) e uso compassionevole", che, nell'ambito del Forum, hanno condiviso le raccomandazioni qui presentate: R. Banfi Regione Toscana, A. Bianchi GSK, L. Bolognese Astrazeneca, R. Chimirri Otsuka, M. Colani Bayer, F. D'Elia Advanzpharma, G. Di Donato Pfizer, U. Draetta Galapagos Alfasigma, M.E. Filippini Abbvie, F. Fiore Novartis, F. Gelmini Boehringer-Ingelheim, A. Giovanzana Teva, V. Ladisa IRCC Istituto Tumori Milano, E. Livoti Regione Liguria, L. Lombardozzi Regione Lazio, F. Mazza Farmindustria, R. Pala Menarini, M. Pani IRCCS Policlinico Gemelli Roma, M. Panzera Viatris, F. Perrone Alexion, B. Rebesco Regione Liguria, S. Sansone Servier, D. Settesoldi AIFA, A. Sharifi Daiichi-Sankyo, F. Venturini AO Padova, F. Zocchi Almirall.

## Disclosures

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

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

## Bibliografia

1. Popoli P, Giuliani G, Cavaliere A, Jommi C Accesso precoce ai farmaci: una proposta di riforma per il Servizio Sanitario Nazionale Glob Reg Health Technol Assess 2024 Jun 17:11:148-153. [CrossRef PubMed](#)
2. ISPOR. Report Early Access ISPOR. Early Access Program: tra criticità e proposte per il futuro. 2023. [Online](#) (Accessed January 2025)
3. 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](#)
4. Jommi C, Pantellini F, Giuliani G, Cavazza M. The Economic Impact of 14 Compassionate Use Programs for Medicines in Italy, in the Perspective of the National Health Service. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11(1):115-123. [CrossRef PubMed](#)
5. 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](#)

# Real-World Evidence e Managed Entry Agreements

Silvia Adami<sup>1</sup>, Cosetta Bianchi<sup>2</sup>, Elisa Crovato<sup>3</sup>, Gianluca Trifirò<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto - Italy

<sup>2</sup>Dephaforum s.r.l., Milano - Italy

<sup>3</sup>Market Access Chiesi, Parma - Italy

<sup>4</sup>Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Verona, Verona - Italy

## Real-World Evidence and Managed Entry Agreements

**Introduction:** Real-World Data (RWD) are data relating to patient health status and/or the delivery of health care routinely collected from a variety of sources such as Electronic Health Records (EHRs), data from product and disease Registries, patient generated data, etc.

Real-World Evidence (RWE) is the clinical evidence about the usage and potential benefits and/or risks of a medical product derived from the analysis of Real-World Data.

This document illustrates the results of a discussion of a multi-disciplinary expert Panel on the role of RWE with specific regard to both the post-marketing (re)evaluation of the benefit-risk profile of drugs in the real-world setting and the management of uncertainty about efficacy and safety at the time of their marketing, through Managed Entry Agreements (MEAs).

**Method:** The debate took place during the 7th edition of the Seminari di Mogliano Veneto, attended by experts working in different organizations.

**Results:** The experts have emphasized the need (i) to introduce outcome-based MEA for drugs with high uncertainty in outcomes and a high impact on spending, (ii) to evaluate the opportunity to define any secondary objectives in order to be able to carry out additional evaluations when establishing a new Registry, and (iii) to use other data sources through linkage and interoperability of the information systems involved (e.g., administrative databases, disease Registries).

The Panel also agreed on a general need to define guidelines at national level on how to generate RWE to support the various regulatory processes including evaluation for the purposes of applying MEA and price renegotiation.

**Keywords:** Managed Entry Agreements, Real-World Data, Real-World Evidence, Registry

## Introduzione

Con il termine *Real-World Evidence* (RWE) si indicano le evidenze scientifiche sui possibili effetti di una terapia, generate da un'analisi accurata dei dati tratti dal mondo reale della pratica clinica, i cosiddetti *Real-World Data* (RWD) (1).

Allo stato attuale numerosi dati sanitari vengono raccolti in formato elettronico da diverse fonti (per esempio, banche dati amministrative, *Electronic health records* e Registri) che forniscono informazioni cliniche su centinaia di milioni di pazienti (2,3) (Figura 1).

I dati provenienti dal mondo reale sono sempre più utilizzati dalle agenzie regolatorie e di HTA, dai pagatori, dalla comunità scientifica e dalle aziende farmaceutiche per diverse finalità.

I RWD sono utili sia nelle fasi pre-marketing dei farmaci, potendo fornire informazioni su *burden of disease* e *unmet clinical needs*, sia nelle fasi post-marketing, in cui si possono generare evidenze scientifiche su *uptake* dei farmaci, appropriatezza prescrittiva, *Comparative Effectiveness Research*, sicurezza a breve e a lungo termine dei farmaci, nonché implementazione e impatto di misure di minimizzazione del rischio nella pratica clinica.

Ciò premesso, è importante precisare che la RWE ha un ruolo complementare e non sostitutivo delle evidenze sperimentali derivate dai trial clinici pre-marketing. Inoltre, la RWE ha valore esclusivamente se basata su analisi accurate di dati di buona qualità, su una corretta interpretazione dei risultati generati e se è in grado di fornire risposte che possano orientare e/o supportare le politiche sanitarie e/o le decisioni dei clinici in merito all'utilizzo dei farmaci (4).

**Received:** April 17, 2025

**Accepted:** June 19, 2025

**Published online:** July 9, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Silvia Adami

email: [silvia.adami@regione.veneto.it](mailto:silvia.adami@regione.veneto.it)

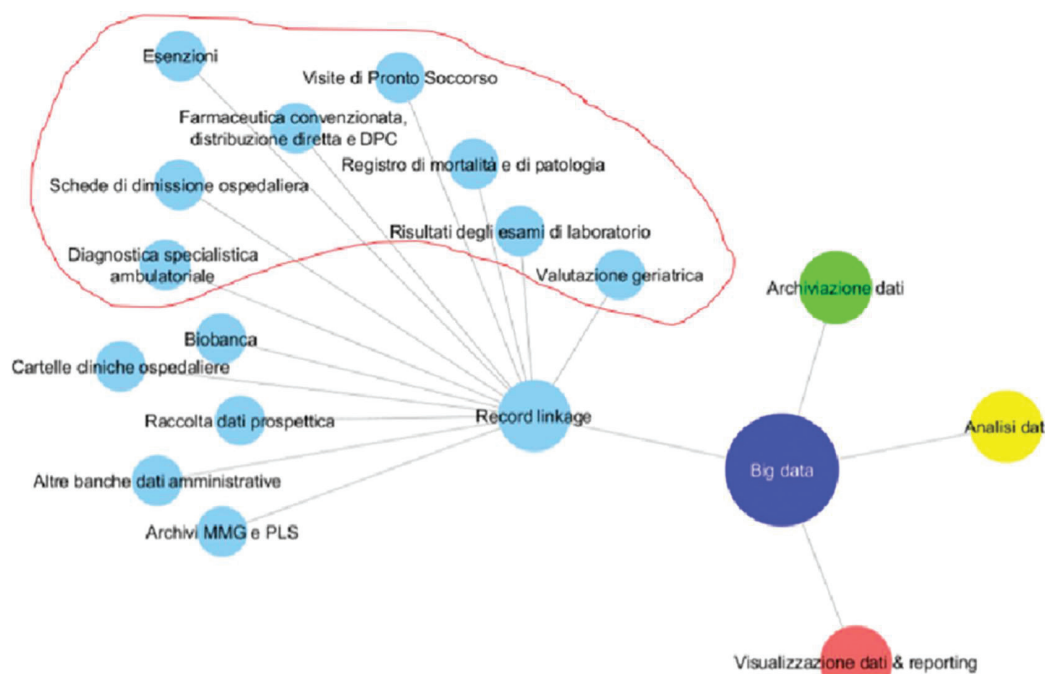


**FIGURA 1** - Il panorama delle banche dati sanitarie (2).

Trifirò G, Sultana J, Bate A. Drug Saf. 2017 Aug 24.

Una delle tipologie di fonti di RWD disponibili in Italia è rappresentata dai Registri AIFA, il cui impiego coinvolge diversi soggetti: AIFA, Regioni, medici e farmacisti delle aziende sanitarie e aziende farmaceutiche.

La legge n. 135 del 7 agosto 2012 ha riconosciuto i Registri di monitoraggio come parte integrante del Sistema informativo del Servizio Sanitario Nazionale (art. 15, comma 10), mentre ulteriori successivi provvedimenti normativi (legge 125/2015; legge 232/2016; legge 205/2017) hanno attribuito ai Registri funzioni di valutazione dell'efficacia del medicinale ai fini della rinegoziazione e del controllo della spesa per farmaci innovativi e per costi evitabili in sanità.

I Registri AIFA hanno storicamente supportato l'applicazione dei *Managed Entry Agreements* (MEA), vale a dire accordi di natura economica che possono essere sottoscritti tra AIFA e azienda farmaceutica titolare del medicinale durante l'iter di definizione del prezzo e delle condizioni di rimborsabilità a carico del SSN. In base a una tassonomia internazionale, i MEA possono essere basati sugli esiti clinici (*outcome-based agreements*) oppure possono essere di carattere prettamente finanziario (*financial-based agreements*) (Figura 2). Nella prima categoria rientrano gli accordi di *Payment by Result* (PbR) e *Risk Sharing* (RS), mentre, nella seconda, sono compresi gli accordi di *Cost Sharing* (CS) e di *Capping* (5, 6).

Il principale scopo dei MEA gestiti tramite Registri di monitoraggio è quello di ridurre, nel contesto dell'impiego nella pratica clinica di terapie ad alto costo, l'incertezza economica non prevedibile al momento della valutazione della rimborsabilità. Pertanto, l'obiettivo dei MEA è quello di garantire la sostenibilità della spesa farmaceutica, in affiancamento alle tradizionali misure finanziarie di calmieramento del costo di

una terapia, senza sostituirsi ad esse. Gli effetti di tali accordi sulle condizioni di accesso possono essere gestiti:

- per il singolo paziente: per esempio, accordi di *Payment by Result* (con *payback* da parte delle imprese in caso di fallimento della terapia) e *capping* sul numero di cicli di terapia per paziente: tali accordi richiedono una tracciatura per paziente delle informazioni rilevanti (Registri farmaci);
- per la popolazione target nel suo complesso: per esempio, accordi di *coverage with evidence development* (mai applicati in Italia) e tetti di spesa o accordi prezzo/volume per prodotto.

Questo articolo intende affrontare il ruolo della RWE per quanto concerne specificamente sia la (ri)valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci nel *setting* di *real-world* che la gestione dell'incertezza su efficacia e sicurezza al momento della loro commercializzazione, attraverso i MEA.

## Metodi

La Settima Edizione dei Seminari di Mogliano Veneto ("Idee e proposte di Mogliano 7 nel nuovo panorama regolatorio"), tenutasi il 26 e il 27 settembre 2024, si è proposta di intercettare e discutere temi di rilievo legati all'accesso dei pazienti ai farmaci nel SSN (7).

La discussione dei temi è avvenuta nell'ambito di un Gruppo di Lavoro (GdL) composto da un Panel di 30 esperti, che ha visto la partecipazione di soggetti istituzionali (AIFA, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e aziende sanitarie)

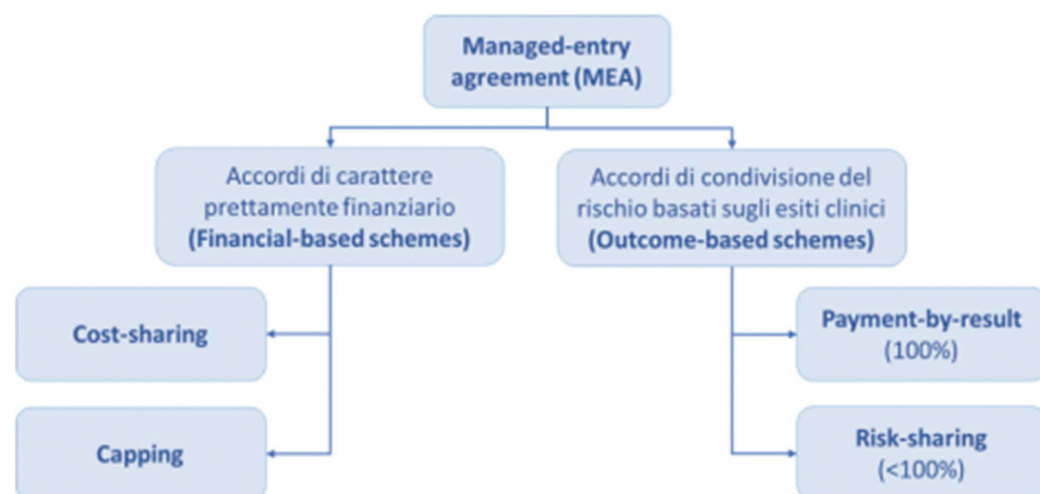


**FIGURA 2** - Tassonomia dei *Managed Entry Agreements* (5).

e *stakeholder* (clinici, referenti per i pazienti e i cittadini, imprese).

Dopo un'introduzione agli argomenti di studio, tenutasi in seduta plenaria per ogni GdL, il Panel assegnato al GdL "*Real-World Evidence e Managed Entry Agreements*" ha analizzato il tema degli accordi di rimborso condizionato (MEA) e, più in generale, del ruolo di dati ed evidenze *real-world* nella valutazione post-marketing dei farmaci e nella rinegoziazione delle condizioni di accesso degli stessi. La discussione all'interno del GdL ha portato alla stesura di un *outcome* condiviso e validato da tutti i partecipanti, che è stato presentato durante la seconda sessione plenaria del Seminario e commentato dai partecipanti di altri GdL.

In particolare, il Panel ha quindi analizzato tre aspetti:

- 1) Come sta cambiando il mondo del farmaco e quale può essere il ruolo dei MEA? È necessario definire dei criteri per implementare dei MEA? Quali sono le motivazioni del sostanziale abbandono dei MEA *outcome-based*?
- 2) Quali fonti di dati di *real-world* in Italia possono essere utilizzate per i MEA? I Registri di monitoraggio di AIFA sono sufficienti? Quali aspetti andrebbero migliorati e quali altre fonti di RWD potrebbero essere utilizzate/integrate con i Registri?
- 3) Quali sono le criticità nell'impiego della RWE a supporto dei processi di accesso dei farmaci e in generale a supporto delle politiche del farmaco?

Il Panel, pur riconoscendo l'assoluta rilevanza del tema della *data-protection*, non ha affrontato tale aspetto per la sua complessità e la mancanza di figure specificamente competenti in materia (per esempio, garante della *privacy* o DPO, *Data Protection Officer*) all'interno dello stesso Panel.

## Risultati

Il Panel ha, innanzitutto, effettuato un'attenta riflessione sull'evoluzione che i Registri AIFA e i MEA hanno avuto nel tempo.

Il primo aspetto da considerare è che i Registri sono nati per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva rispetto alle condizioni di rimborsabilità di un farmaco e non strettamente per l'impiego nei MEA.

Tra l'altro, negli ultimi anni lo sviluppo dei Registri ha avuto un nuovo impulso, generato dalla necessità di avere un tracciamento dell'uso dei farmaci per indicazione ai fini di una corretta gestione del fondo innovativi: essendo l'innovatività fornita per indicazione ed essendo frequente il caso di farmaci con indicazioni multiple, innovative e non, risultava necessario l'utilizzo di accordi per singola indicazione. All'obiettivo di appropriatezza prescrittiva rispetto alle condizioni di rimborso, si è quindi aggiunto un ulteriore scopo, di natura più contabile.

Viceversa, l'utilizzo dei MEA *outcome-based* nel tempo è diminuito e ciò può essere dovuto a diverse ragioni:

- un cambio di prospettiva rispetto alla gestione dell'incertezza, con un passaggio dai MEA, che prevedono una modulazione delle condizioni di rimborso e prezzo in relazione agli esiti in *real-life*, agli sconti, più semplici da gestire e con effetti prevedibili;
- tempi di rivalutazione nel MEA limitati al breve periodo rispetto alla durata del follow-up con perdita della capacità di cogliere gli effetti reali del farmaco nel tempo;
- carico di lavoro significativo per gli operatori coinvolti nella raccolta dati a fronte di un ritorno di informazioni limitato, se non nullo;
- complessità di gestione in caso di indicazioni multiple per una stessa molecola.

Il Panel ritiene che allo stato attuale i tempi siano maturi per reintrodurre i MEA *outcome-based*, in vista dell'arrivo di numerosi farmaci con alta incertezza di esito, con possibili divergenze tra dati sperimentali e dati *real-life* e importante impatto atteso sulla spesa. Tali MEA potrebbero utilizzare, come avvenuto nel passato, i Registri AIFA.

Ciò premesso, facendo leva sull'esperienza accumulata nel tempo, il Panel ha voluto identificare le caratteristiche ideali dei Registri.

Tali Registri dovrebbero:

- avere obiettivi chiari (primari ed eventualmente secondari), definiti a priori;
- prevedere la raccolta dei soli dati strettamente collegati agli obiettivi dichiarati, soprattutto in caso di MEA, per minimizzare il carico amministrativo sugli operatori;
- prevedere una tempistica di monitoraggio/*follow-up* dei pazienti coerente con gli obiettivi del Registro;
- introdurre una modalità per garantire la qualità del dato;
- assicurare il ritorno del dato ai vari *stakeholder*, anche come forma di incentivo alla compilazione, consentendo loro anche la possibilità di interrogazioni e, comunque, assicurare la produzione e la consegna di report in tempi congrui;
- avere una durata relativamente breve di applicazione (4-5 anni) per poi utilizzare dati amministrativi, se utili, o altri Registri (per esempio, Registri patologia) ai fini del monitoraggio sul lungo termine;
- essere linkabili ad altre fonti dati quali i flussi amministrativi, permettendo di creare un'infrastruttura dati di grande valore dal punto di vista regolatorio.

Nella prospettiva di applicazione del *Joint Clinical Assessment* (JCA), la discussione del PICO potrebbe essere il momento adeguato per anticipare una riflessione sulla possibile utilità di un Registro sul farmaco in valutazione e sul relativo disegno.

Un'ultima riflessione del Panel è che la raccolta di dati e la costruzione di evidenze *real-world* possono giocare un ruolo importante nella rinegoziazione delle condizioni di prezzo e rimborso.

Recenti esperienze hanno, infatti, portato in evidenza il rischio di una divergenza tra dati *real-life* e dati sperimentali, anche di magnitudo rilevante.

A oggi le regole non sono chiare e sarebbe opportuno concordare il quesito regolatorio (per esempio, endpoint di riferimento e tempistiche di rivalutazione) tra aziende farmaceutiche e AIFA, con il supporto di altri *stakeholder*. In altri termini, il Panel ha suggerito che il contratto di P&R non si limiti a definire la scadenza contrattuale, ma che concordi ex ante il *framework* di rivalutazione al momento della rinegoziazione delle condizioni di accesso e le sue conseguenze sui prezzi/rimborsabilità e altre condizioni di accesso. In particolare, andrebbe definito se evidenze di minore/maggiore efficacia in *real-life* rispetto all'atteso possano portare a un aumento degli sconti/al loro mantenimento o, se possibile, alla loro riduzione.

Al termine della discussione, sono state avanzate le seguenti proposte, che raccolgono e sistematizzano quanto sopra specificato:

- per farmaci ad alta incertezza negli esiti e ad alto impatto sulla spesa, che AIFA potrebbe intercettare

precocemente grazie alla sua attività di *Horizon Scanning*, andrebbero introdotti MEA *outcome-based* in maniera efficiente, vale a dire prevedendo la raccolta dei dati essenziali e con obiettivi chiari;

- per le rivalutazioni e le rinegoziazioni, andrebbero concordate le caratteristiche di eventuali studi RWE, non collegati ai MEA tradizionali *patient-level*;
- laddove AIFA ritenesse opportuno istituire un nuovo Registro, è importante valutare l'opportunità di definire eventuali obiettivi secondari, anche concordati con le imprese farmaceutiche, allo scopo di poter effettuare valutazioni aggiuntive (per esempio, sulla sicurezza del medicinale);
- sarebbe utile valutare la possibilità di uso di altre fonti di dati per valutazioni più a lungo termine tramite linkage e interoperabilità dei sistemi informativi coinvolti (per esempio, flussi amministrativi, Registri di patologia);
- rispetto alle fonti di dati esistenti, sarebbe molto importante realizzare una mappatura di tutte le banche dati e di tutti i Registri disponibili a livello nazionale, per valutare quali fonti e dati sono già disponibili, chi ha accesso alle informazioni e cosa potrebbe essere sviluppato a fronte di nuovi quesiti regolatori;
- per malattie rare e malattie oncologiche, sulla scia di esperienze in altri paesi, il Panel ha evidenziato l'opportunità di valutare possibili partnership pubblico-privato per la realizzazione di Registri di patologia, anche nella fase pre-autorizzativa in modo da incentivare la raccolta di dati utili (per esempio, dati epidemiologici) ai fini di una valutazione e di una negoziazione più rapide, in quanto alcuni *gap* informativi (per esempio, dimensione della popolazione target) sarebbero già coperti.

Con riferimento alle criticità, il Panel si è interrogato sulla necessità di definire Linee Guida a livello nazionale su:

- come generare RWE a supporto dei vari processi regolatori inclusa la valutazione ai fini dell'applicazione dei MEA e della rinegoziazione dei prezzi. A questo proposito il Panel ha evidenziato come AIFA stia lavorando allo sviluppo di Linee Guida che definiscano i criteri per la creazione di un Registro su singolo farmaco/singola indicazione (tali Linee Guida sono state poi pubblicate il 7 novembre del 2024) (5);
- come rafforzare tale ruolo valorizzando pienamente lo strumento digitale; in questa direzione i cosiddetti *Electronic Health Record* (EHR) con raccolta di dati strutturati potrebbero essere la migliore fonte di RWD;
- quali valutazioni si potrebbero fare e quali dati si dovrebbero raccogliere.

Il Panel ha proposto lo sviluppo di Linee Guida da parte di AIFA, con il coinvolgimento della comunità scientifica, inclusa quella dei farmaco-epidemiologi italiani, sull'utilizzo della RWE a fini regolatori (in particolare in merito alla delicata

fase di accesso al mercato), eventualmente anche per area terapeutica, con un focus sugli ambiti di maggiore impatto e prevedendo il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder*. Tale documento andrebbe sviluppato sulla base di quanto già fatto da altre agenzie regolatorie internazionali quali EMA, FDA, NICE e così via e dovrebbe anche chiarire il ruolo della RWE ai fini delle valutazioni e della negoziazione di P&R e, soprattutto, delle rinegoziazioni.

## Conclusioni

Il presente documento illustra quanto emerso nell'ambito della Settima Edizione dei Seminari di Mogliano, all'interno della quale si è attentamente analizzato il ruolo della RWE per quanto concerne specificamente sia la (ri)valutazione post-marketing del profilo beneficio-rischio dei farmaci nel setting di *real-world* che la gestione dell'incertezza su efficacia e sicurezza al momento della loro commercializzazione, attraverso i MEA.

La composizione e la discussione del Panel multidisciplinare si sono ispirate a una valorizzazione dell'approccio interdisciplinare e interistituzionale e di apertura al confronto.

Il principale messaggio emerso dalla discussione è che la stipulazione di accordi di rimborso condizionato e l'uso di evidenze *real-world* hanno un importante ruolo in un contesto di forte incertezza sulle evidenze al momento del lancio di un nuovo farmaco o di una nuova indicazione.

Il Panel ha suggerito un ritorno in alcuni ambiti specifici agli accordi *outcome-based*, un uso più strutturato e codificato dei dati raccolti attraverso i Registri o eventuali altre fonti informative per la rivalutazione e la rinegoziazione delle condizioni di accesso e un intervento di AIFA che suggerisca, attraverso Linee Guida, gli ambiti e le modalità d'uso dei dati *real-world*.

Infine, il Panel ha ribadito la centralità del tema *privacy*, che dovrà essere affrontato nelle sedi opportune e dalle figure di competenza, per conciliare la generazione di RWE a supporto delle politiche del farmaco con le normative vigenti sulla protezione dei dati sensibili quali quelli sanitari.

## Acknowledgements

Gli Autori desiderano ringraziare tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo: Mauro Barusi (Neuraxpharm), Pietro Brambilla (Lundbeck), Filippo Bresciani (Ipsen), Simona Boccaletti (UCB), Lorenza Candian (Advanz Pharma), Riccardo Candido (Azienda Sanitaria Universitaria

Giuliano Isontina), Lucia Dall'Aglio (Ipsen), Mauro Di Gesù (Sanofi), Stefano Fagnani (Planning Congressi), Matteo Ferrario (Roche), Laura Fioravanti (Takeda), Antonio Foresta (Eli Lilly), Armando Genazzani (Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino), Francesco Grossi (Università degli Studi dell'Insubria), Ylenia Ingrassiotta (Università degli Studi di Verona), Flavia Kheiraoui (Servier), Michele Maio (Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese), Sara Manurita (Beigene), Pier Paolo Olimpieri (AIFA), Veronica Ottobri (Almirall), Stefano Palcic (Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina), Riccardo Sciacca (Viatris), Paolo Sciattella (Università degli Studi di Roma Tor Vergata), Annalisa Scopinaro (UNIAMO), Paolo Stella (Regione Puglia), Alessandro Tortolano (Sobi) e Adriana Visonà (Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana). Si ringrazia inoltre per il contributo alla realizzazione del Seminario Claudio Jommi in qualità di Coordinatore Scientifico.

## Disclosures

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

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

## Bibliografia

1. Trifirò G. Real World Evidence e farmaci. Razionale, criticità e applicazioni nel contesto italiano. SEEd sr. Prima edizione novembre 2019.
2. Trifirò G., Sultana J., Bate A. From Big Data to Smart Data for Pharmacovigilance: The Role of Healthcare Databases and Other Emerging Sources. *Drug Saf.* 2018 Feb;41(2):143-149. 2018.[CrossRef](#).
3. Obermeyer Z, Emanuel EJ. Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1216-1219.[CrossRef PubMed](#)
4. NICE real-world evidence framework. 2022. [Online](#) (Accessed April 2025)
5. AIFA.Linea Guida. "Criteri di istituzione del monitoraggio tramite registri AIFA". 2024. [Online](#) (Accessed April 2025)
6. 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](#)
7. Dephaforum. Quaderni di Mogliano Veneto I. Edizione 2024. [Online](#) (Accessed April 2025)

# Analisi di costo-efficacia di nirmatrelvir/ritonavir in pazienti adulti ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo

Carolina Moreno<sup>1</sup>, Andrea Aiello<sup>1</sup>, Roberto Di Virgilio<sup>2</sup>, Valentina Mazzotta<sup>3</sup> , Andrea Antinori<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PharmaLex Italy SpA, Milano - Italy

<sup>2</sup>Pfizer Italia, Roma - Italy

<sup>3</sup>National Institute for Infectious Diseases L. Spallanzani, IRCCS, Roma - Italy

## Cost-effectiveness analysis of nirmatrelvir/ritonavir in adult patients at high risk of progressing to severe covid-19

**Objective:** This study aimed to estimate the cost-effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) versus the standard of care (SoC) for patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) at high risk for progression to severe illness from the perspective of the Italian National Health Service.

**Methods:** A cost-effectiveness model was developed using a closed cohort of 1,000 infected patients. It employed a short-term decision tree (1 year) followed by a lifetime 2-state Markov model (alive and dead). The short-term decision tree captured costs and outcomes associated with the primary infection and healthcare utilization; survivors of the short-term decision tree were followed until death to calculate Italian quality-adjusted life years (QALYs), adjusted in the short-term for survivors to mechanical ventilation. Baseline hospitalization rate and NMV/r effectiveness were sourced from the Istituto Superiore di Sanità (ISS) and the randomized clinical trial Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients (EPIC-HR), respectively. Other inputs were given by previous COVID-19 studies and publicly available sources. Sensitivity analyses were conducted for all model inputs to test the robustness of the results of the model.

**Results:** NMV/r presented an advantageous cost-effectiveness ratio of 2,237 €/QALY, compared to the SoC, in the long-term horizon (30 years). Results were most sensitive to baseline risk of hospitalization and NMV/r treatment effectiveness parameters. The probabilistic analysis indicated that NMV/r has a 100% probability of being cost-effective at a 33,004 € willingness-to-pay threshold.

**Conclusions:** From the Italian National Health Service perspective, NMV/r is cost-effective compared to the standard of care for patients at high risk for severe COVID-19.

**Keywords:** Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, COVID-19, Italy, nirmatrelvir/ritonavir

## Introduzione

La malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) provocata dal Coronavirus-2, agente eziologico della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2), diffondendosi rapidamente in tutto il mondo ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel marzo 2020 a dichiarare uno stato di emergenza sanitaria internazionale e l'inizio di una pandemia (1-3), generando

un netto incremento di morbilità e mortalità, una notevole pressione sui Sistemi Sanitari Nazionali in tutto il mondo e un notevole impatto sanitario, economico e sociale sulla vita dei cittadini. Ciò ha evidenziato la necessità di terapie prontamente accessibili, capaci di limitare l'evoluzione della malattia verso le sue forme più severe, limitando la conseguente richiesta di ospedalizzazione, fino all'assistenza in terapia intensiva con ventilazione meccanica (VM). Il farmaco nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r), approvato e rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in data 20/12/2023 (Gazzetta Ufficiale n. 296) (4) è un antivirale orale inibitore della proteasi di SARS-CoV-2, indicato per il trattamento del COVID-19 negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a elevato rischio di progressione verso una forma severa della malattia (5). Questo rischio elevato è determinato dalla presenza di almeno uno dei fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa, come identificato da AIFA (6). L'efficacia e la sicurezza di NMV/r sono state dimostrate nello

Received: November 29, 2024

Accepted: May 30, 2025

Published online: July 17, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Carolina Moreno

email: [carolina.moreno@pharmalex.com](mailto:carolina.moreno@pharmalex.com)



studio clinico EPIC-HR (NCT04960202) di fase II/III, randomizzato, in doppio cieco, condotto in pazienti con COVID-19 da lieve a moderato, non ospedalizzati, a rischio di progressione a malattia severa, non precedentemente immunizzati, nel periodo di prevalenza della variante Delta. Lo studio di fase II/III, nella popolazione che è andata incontro a ospedalizzazione correlata a COVID-19 o a decesso per ogni causa fino al giorno 28 (0,92% dei pazienti nel gruppo NMV/r; 6,47% dei pazienti nel gruppo placebo), ha mostrato come la somministrazione precoce del farmaco abbia determinato una riduzione del rischio di ospedalizzazione e di decesso al 28° giorno, se assunto entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi, pari a circa l'86% ( $p < 0,001$ ) (5). Sebbene NMV/r si sia dimostrato altamente efficace nel prevenire gli esiti di COVID-19 e le Linee Guida/raccomandazioni internazionali o locali abbiano nel tempo confermato la raccomandazione all'utilizzo di NMV/r (2,7), a oggi i dati farmaco-economici di NMV/r nel contesto italiano sono ancora limitati.

L'obiettivo di questo studio è analizzare la costo-efficacia di NMV/r vs Standard of Care (SoC) in pazienti adulti ad alto rischio di progressione a COVID-19 severo, con prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

## Metodi

### Struttura dei modelli

È stata sviluppata un'analisi farmaco-economica nel contesto italiano, per valutare i costi, gli esiti clinici e la sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (QoL) associati a NMV/r, somministrato entro 5 giorni dall'esordio dei sintomi, per via orale, ogni 12 ore per 5 giorni, rispetto all'attuale SoC. La popolazione considerata per l'analisi fa riferimento ai criteri di eleggibilità dettati da AIFA: pazienti non ospedalizzati a causa di COVID-19, affetti da una forma di grado lieve-moderato e con un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia severa (come indicato dal Piano Terapeutico di AIFA) (6). Per SoC si intende la prescrizione di un trattamento esclusivamente sintomatico (per esempio, paracetamolo o FANS in caso di febbre o di dolori articolari o muscolari, a meno che non esista una chiara controindicazione all'uso), in accordo con le raccomandazioni del Ministero della Salute (8). La struttura del modello utilizzato è un modello ibrido composto da un albero decisionale e da un modello Markov. L'uso di un albero decisionale nell'analisi è giustificato dalla necessità di modellizzare in modo chiaro ed efficace i costi e gli esiti del trattamento con nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) nel breve termine, data la durata del trattamento (5 giorni). Questo approccio permette di valutare con precisione la riduzione delle ospedalizzazioni e l'impatto economico del trattamento, integrando successivamente un modello Markov per stimare gli effetti a lungo termine sulla QoL e sulla mortalità. La scelta è coerente con altre valutazioni economiche sviluppate per valutare la costo-efficacia dei trattamenti del COVID-19 (9-12).

La presente analisi è stata sviluppata utilizzando un modello statico su una coorte chiusa di 1.000 individui positivi al SARS-CoV-2 (*close cohort*), ad alto rischio, sintomatici e con un tasso di trattamento del 100%. L'analisi si basa su due modelli sequenziali: 1) un albero decisionale a

breve termine (*short-term module*) seguito da 2) un modello di Markov su un orizzonte temporale *lifetime* di 30 anni (*lifetime module*) (Fig. 1).

Il modello ad albero decisionale ha la durata di un anno con cicli giornalieri e valuta giornalmente le conseguenze derivanti dal COVID-19, analizzando la presenza o meno di sintomi, la gravità della malattia (lieve-moderata o grave), il trattamento ambulatoriale, il tasso di ospedalizzazioni e il decesso in pazienti a rischio aumentato di un'evoluzione severa. Dal momento che il modello non opera a livello di singolo paziente, nello *short-term module* vengono interconnessi due alberi decisionali secondari (ambulatoriale e ospedaliero) per valutare i costi medi ponderati e le implicazioni sulla QoL dei pazienti. Il modello di Markov si articola su un orizzonte temporale *lifetime* di 30 anni (*lifetime module*) e consiste in un modello a due stati (vivi o deceduti) che viene eseguito su un ciclo annuale. Nel modello di Markov, l'obiettivo è valutare i costi e le conseguenze dei pazienti che sono sopravvissuti al COVID-19. Gli individui che sono sopravvissuti allo *short-term module* sono associati a costi e a conseguenze caratteristiche della popolazione generale in entrambi i bracci. I pazienti che sopravvivono alla VM subiscono un aumento del tasso di mortalità e della disutilità annuale nei successivi 5 anni. È stato applicato un tasso di sconto del 3% a costi ed esiti (13).

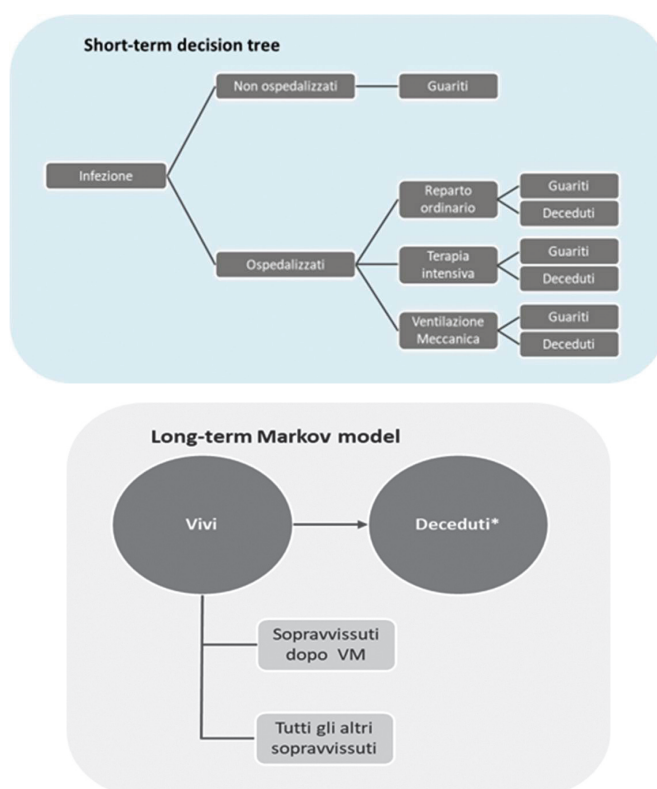


**FIGURA 1** - Struttura del modello. \*Decesso riconducibile alla mortalità della popolazione generale. Abbreviazioni: VM: ventilazione meccanica.

### Dati clinici impiegati nel modello

I parametri di efficacia relativi al trattamento con NMV/r sono ricavati dallo studio EPIC-HR (NCT04960202), studio randomizzato, in doppio cieco, condotto in pazienti non precedentemente immunizzati, nel periodo di prevalenza della variante Delta, in cui la somministrazione di NMV/r ha determinato sia una riduzione del rischio di ospedalizzazione pari a circa l'86% ( $p < 0,001$ ) (dato valido per i pazienti che hanno assunto il farmaco entro 5 giorni dall'insorgenza dei sintomi) (Tab. 1) (5) che una riduzione del 20% dei giorni con sintomi per i pazienti ad alto rischio (14).

### Dati epidemiologici impiegati nel modello

I dati epidemiologici impiegati nel modello sono riportati nella Tabella 1. I dati di incidenza della malattia sono stati ricavati dalle pubblicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dalla letteratura scientifica (15). I criteri di eleggibilità dettati da

AIFA fanno riferimento alla possibilità di prescrivere l'antivirale a un paziente: non ospedalizzato a causa di COVID-19, con una forma di grado lieve-moderato e con un fattore di rischio associato all'evoluzione in malattia severa come indicato dal Piano Terapeutico di AIFA (6). I dati dell'ISS raccolgono i pazienti in cluster di 10 anni e pertanto si è deciso di utilizzare l'età  $\geq 70$  anni come proxy per valutare l'evoluzione della malattia sia nei pazienti di età  $\geq 65$  anni anche in assenza di altre comorbidità che in quelli  $\leq 65$  anni che presentano comunque fattori di rischio legati a comorbidità. I dati epidemiologici inclusi nel modello sono: i) il tasso di ospedalizzazione del 13% e ii) il tasso di mortalità del 9,3%. Ogni decorso ospedaliero è stato associato a una specifica durata di degenza e a un rischio di mortalità. Per i pazienti dimessi vivi dopo VM, si considera una maggiore probabilità di morte a cinque anni (hazard ratio di 1,33) e una diminuzione della QoL (-0,13 nel primo anno e -0,04 negli anni da 2 a 5) (16). Infine, i dati di mortalità sono stati integrati con i valori della popolazione italiana (17).

**TABELLA 1** - Dati epidemiologici e di efficacia utilizzati nel modello

| Descrizione                                                                                         | Dati Input                | Errore Standard | Distribuzione PSA | Fonte                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età                                                                                                 | 70 anni                   | N/D             | N/D               | Experts' opinion                                                                                                              |
| Proporzione di pazienti ospedalizzati ad alto rischio                                               | 13,00%                    | 0,65%           | Beta              | Dati ISS (Periodo di riferimento: 1° gennaio 2023 – 31 dicembre 2023) (15)                                                    |
| Proporzione di pazienti ospedalizzati ad alto rischio deceduti                                      | 9,30%                     | 0,47%           | Beta              | Dati ISS (Periodo di riferimento: 1° gennaio 2023 – 31 dicembre 2023) (15)                                                    |
| Proporzione di pazienti non ospedalizzati ad alto rischio deceduti                                  | 4,60%                     | 0,23%           | Beta              | Minnai et al., 2022 (18)                                                                                                      |
| <b>Parametri della sintomatologia</b>                                                               |                           |                 |                   |                                                                                                                               |
| Percentuale COVID-19 lieve/moderato nei pazienti non ospedalizzati                                  | 100,00%                   | N/D             | N/D               | Si assume che il trattamento venga somministrato solo nei pazienti con COVID-19 lieve/moderato nei casi non ospedalizzati (6) |
| Giorni con sintomi nei pazienti ad alto rischio con COVID-19 lieve/moderato non ospedalizzati       | 6,90 giorni               | 0,34 giorni     | Gamma             | Menni et al., 2022 (19)                                                                                                       |
| <b>Parametri del trattamento ospedaliero</b>                                                        |                           |                 |                   |                                                                                                                               |
| Proporzione dei pazienti che richiedono un ricovero in terapia intensiva                            | 40,14%                    | 2,01 %          | Beta              | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                                      |
| Proporzione dei pazienti che richiedono VM                                                          | 9,96%                     | 0,50%           | Beta              | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                                      |
| <b>Parametri di efficacia di nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r)</b>                                     |                           |                 |                   |                                                                                                                               |
| Ricovero per qualsiasi causa correlato a COVID-19 fino al giorno 28: riduzione del rischio relativo | 86,00%<br>( $p < 0,001$ ) | 4,29%           | Beta              | (5)                                                                                                                           |

Abbreviazioni: PSA: analisi di sensibilità probabilistica; N/D: non disponibile; VM: ventilazione meccanica.

Dati di utilità

Nella Tabella 2 vengono riportati i valori di utilità e di disutilità impiegati nel modello. Dal momento che i dati di utilità dello studio EPIC-HR non sono ancora disponibili, sono stati utilizzati dati pubblicati in letteratura. Infatti, è

stata identificata un’utilità media di base per la popolazione generale pari a 0,857 (21,22) alla quale sono stati applicati decrementi per utilità/disutilità in base al verificarsi di un determinato evento (per esempio, ospedalizzazione, ospedalizzazione con VM ecc.) (12,16,23). I dati di utilità sono stati, quindi, utilizzati per la stima dei QALY.

TABELLA 2 - Utilità per stato di salute

| Parametro                                                    | Valore utilità/disutilità<br>(Dati Input) | Errore<br>Standard | Distribuzione PSA | Fonte                                                      |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|
| Baseline, media della popolazione (utilità)                  | 0,85                                      | 0,042              | Beta              | Ara R, Brazier JE. 2011 (21,22)                            |
| Infezione sintomatica (disutilità per giorno)                | -0,29                                     | 0,007              | Beta              | Goswami H, et al, 2023 (12); Sandmann FG, et al, 2021 (23) |
| Ricovero ordinario (disutilità per caso)                     | -0,64                                     | 0,009              | Beta              |                                                            |
| Ricovero in terapia intensiva senza VM (disutilità per caso) | -0,57                                     | 0,009              | Beta              |                                                            |
| Ricovero in terapia intensiva con VM (disutilità per caso)   | -0,85                                     | 0,042              | Beta              |                                                            |
| Disutilità annuale post-UTI-VM (primo anno)                  | -0,13                                     | 0,007              | Beta              | Sheinson et al. 2021 (16)                                  |
| Disutilità annuale post-UTI-VM (da 2 a 5 anni)               | -0,04                                     | 0,002              | Beta              |                                                            |

Abbreviazioni: PSA: analisi di sensibilità probabilistica; UTI: unità di terapia intensiva; VM: ventilazione meccanica.

Dati di costo impiegati nel modello

Nell’analisi sono stati inclusi i seguenti costi sanitari diretti: i) costo di acquisizione del farmaco; ii) costo delle prestazioni ambulatoriali; iii) costo delle ospedalizzazioni; iv) costo della riabilitazione. I principali input di costo sono riportati nella Tabella 3.

La presente analisi è stata condotta utilizzando il prezzo ex-factory al netto delle riduzioni temporanee di legge e di eventuali sconti negoziati obbligatori per le strutture pubbliche del SSN. Secondo l’indicazione approvata, NMV/r viene somministrato a una dose di 300 mg di nirmatrelvir (due compresse da 150 mg) con 100 mg di ritonavir (una compressa da 100 mg), assunti insieme per via orale ogni 12 ore per 5 giorni. Il costo per ciclo di trattamento è stato quindi calcolato considerando il consumo di una singola confezione. Il costo di somministrazione del trattamento con NMV/r non è stato incluso nell’analisi in quanto il farmaco viene assunto per via orale dal paziente a domicilio. Anche il costo di trattamento con lo SoC in regime ambulatoriale, definito come nessun trattamento antivirale e nessuna somministrazione di anticorpi monoclonali per COVID-19, è stato valorizzato a 0,00 €. Il consumo delle risorse è stato ricavato dalla letteratura pubblicata e validato da clinici esperti nella gestione della malattia (20). Il costo delle prestazioni ambulatoriali include due visite mediche dal medico di medicina generale e si stima che il 5% dei pazienti effettui anche una visita infettivologica (24). Tali risorse

sono state valorizzate utilizzando il Tariffario Nazionale di Assistenza Specialistica e Ambulatoriale, vigente fino a dicembre 2024 (25). In entrambi i bracci del modello, agli individui che sono sopravvissuti al *short-term module* viene attribuito un costo sanitario pro-capite annuo di 2.466,18 € (26). I costi di gestione degli eventi avversi non sono stati inclusi nell’analisi, in maniera analoga allo studio condotto negli Stati Uniti, perché avevano un impatto estremamente limitato sui costi (11).

Analisi di sensibilità

Per testare la robustezza dei risultati sono state condotte due tipologie di analisi di sensibilità: un’analisi di sensibilità deterministica (DSA) e un’analisi di sensibilità probabilistica (PSA). La DSA ha fatto variare i singoli parametri di un ±20%, mentre la PSA ha fatto variare simultaneamente tutti i parametri rilevanti secondo il metodo Monte-Carlo (1.000 simulazioni). Nel modello sono riportati gli errori standard da letteratura e, quando questi non erano presenti, è stato assunto un errore standard pari al 5% del valore medio per costruire una distribuzione plausibile nell’ambito dell’analisi probabilistica. Si evidenzia, inoltre, che, dal momento che è stato utilizzato per NMV/r il prezzo al netto dello sconto confidenziale e che questo non può essere pubblico, nella Tabella 3 si è riportato il prezzo EXF ufficiale al netto delle riduzioni obbligatorie di legge (-5%; -5%) e non disponibile (N/D) in riferimento all’errore standard. Le altre variabili



TABELLA 3 - Costi diretti sanitari inclusi nell'analisi

| Descrizione dei costi diretti sanitari                     | Valore<br>(Dati Input) | Errore Standard | Distribuzione PSA | Fonte                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Costo acquisizione farmaci</b>                          |                        |                 |                   |                                                                                                                   |
| NMV/r                                                      | 1.206,01 €             | N/D             | Gamma             | Prezzo EXF netto* GU n. 296 del 20/12/2023 (4)                                                                    |
| SoC                                                        | 0,00 €                 | –               | –                 | –                                                                                                                 |
| <b>Costo prestazioni ambulatoriali</b>                     |                        |                 |                   |                                                                                                                   |
| Numero di visite dal medico di medicina generale           | 1,00                   | 0,05            | Gamma             | Experts' opinion                                                                                                  |
| Numero di visite specialistiche                            | 1,00                   | 0,05            | Gamma             | Experts' opinion                                                                                                  |
| Visita dal medico di medicina generale                     | 20,66 €                | 1,03 €          | Gamma             | Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale vigente fino a dicembre 2024<br>Codice 89.7 (25) |
| Visita specialistica infettivologica                       | 20,66 €                | 1,03 €          | Gamma             | Tariffario Nazionale di assistenza specialistica e ambulatoriale vigente fino a dicembre 2024<br>Codice 89.7 (25) |
| <b>Costo di ospedalizzazione (per giornata di degenza)</b> |                        |                 |                   |                                                                                                                   |
| Durata di degenza media in Area Medica/reparto ordinario   | 12,16 giorni           | 0,61            | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| Durata di degenza media in terapia intensiva senza VM      | 11,39 giorni           | 0,57            | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| Durata di degenza media in terapia intensiva con VM        | 11,31 giorni           | 0,57            | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| Area Medica/reparto ordinario                              | 475,86 €               | 23,79 €         | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| Terapia intensiva senza VM                                 | 700,20 €               | 35,01 €         | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| Terapia intensiva con VM                                   | 1.401,65 €             | 70,08 €         | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| <b>Costo della riabilitazione</b>                          |                        |                 |                   |                                                                                                                   |
| Costo medio post-dimissione (riabilitazione)               | 2.331,00 €             | 116,55 €        | Gamma             | Foglia et al., 2022 (20)                                                                                          |
| <b>Costo sanitario pro-capite</b>                          |                        |                 |                   |                                                                                                                   |
| Costo sanitario annuo                                      | 2.466,18 €             | 123,30 €        | Gamma             | ISTAT (26)                                                                                                        |

Abbreviazione: VM: ventilazione meccanica; N/D: non disponibile; EXF: ex-factory.  
\*Comprende le riduzioni obbligatorie di legge Determinazione AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006 (-5%; -5%) e non lo sconto applicato alle strutture pubbliche del SSN italiano negoziato con AIFA, data la confidenzialità dell'accordo negoziale.

per le quali si riporta N/D sono quelle i cui valori non erano disponibili e/o non sono stati fatti variare nell'analisi di sensibilità.

Soglia di accettabilità

Tutte le analisi hanno confrontato i rapporti di costo-efficacia incrementale (ICER) vs una soglia di accettabilità di 33.004 €/QALY (27).

Risultati

Risultati del caso base

I risultati dell'analisi di base mostrano che NMV/r ha un profilo farmaco-economico favorevole rispetto allo SoC. Nella simulazione dello *short-term module* (orizzonte temporale 1 anno), NMV/r genera meno ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e decessi a lungo termine (Tab. 4).

Su un orizzonte temporale di 30 anni, NMV/r produce vs SoC un incremento dell'efficacia pari a +0,46 QALY a un costo aggiuntivo di 1.024 € per paziente. Questo equivale a un ICER di 2.237 €/QALY, ben al di sotto della soglia di accettabilità considerata (33.004 €/QALY) (Tab. 5) (27).

TABELLA 4 - Benefici clinici su 1.000 casi incidenti (Short-Term Module, Orizzonte Temporale 1 Anno)

|                                       | NMV/r | SoC  | Differenza |
|---------------------------------------|-------|------|------------|
| Ospedalizzazione                      | 18    | 130  | -112       |
| Ospedalizzazione in terapia intensiva | 7     | 52   | -45        |
| Decessi                               | 6,7   | 52,2 | -46        |

TABELLA 5 - Caso Base – Long-Term Module (Orizzonte Temporale 30 Anni)

|       | Costi totali* (€) | QALY totali | Costi incrementali (€) | QALY incrementali | ICER         |
|-------|-------------------|-------------|------------------------|-------------------|--------------|
| NMV/r | 30.729 €          | 10,34       | –                      | –                 | –            |
| SoC   | 29.705 €          | 9,89        | 1.024 €                | 0,46              | 2.237 €/QALY |

\*Include costi di trattamento, prestazioni ambulatoriali e ospedalizzazioni.

Analisi di sensibilità

I risultati della DSA confermano quanto emerso nel caso base (Fig. 2), dimostrando come le variazioni dei parametri più rilevanti non modifichino l'esito della valutazione economica: NMV/r rimane infatti sempre costo-efficace rispetto a SoC.

I risultati della PSA sono rappresentati nelle Figure 3 e 4, in cui gli outcome delle analisi sono così rappresentati:

i) diagramma *scatter plot*, in cui nell'ordinata sono riportate le differenze in costi e in ascissa le differenze in QALY; ii) curva di accettabilità che indica la probabilità ottenuta da NMV/r di essere costo-efficace rispetto a SoC alla soglia di accettabilità di 33.004 €/QALY (27). I risultati ottenuti mostrano un minimo grado di incertezza dei risultati, che infatti si concentrano nel quadrante dell'efficacia incrementale, in cui NMV/r è più efficace rispetto a SoC (Fig. 3). Il risultato dell'analisi di costo-efficacia di NMV/r rispetto a SoC ha una probabilità del 100% di collocarsi al di sotto della soglia di 33.004 €/QALY (Fig. 4).

Discussione

La presente analisi è la prima valutazione farmaco-economica italiana versus SoC relativa all'utilizzo di NMV/r nel trattamento del COVID-19 lieve-moderato, somministrato per via orale entro 5 giorni dalla comparsa dei sintomi, in una popolazione di adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a elevato rischio di progressione verso una malattia severa. I risultati dell'analisi dimostrano che l'incremento complessivo degli esiti sanitari è principalmente attribuibile alla riduzione del numero di ospedalizzazioni, grazie all'elevata efficacia di NMV/r nel diminuire il tasso di ricovero. Questa riduzione si è tradotta anche in significativi risparmi sanitari, considerando l'elevata onerosità delle ospedalizzazioni per COVID-19, spesso caratterizzate da elevata gravità, da lunghe degenze, qualora necessario, dall'uso della VM e dall'utilizzo delle risorse sanitarie ambulatoriali anche a lungo termine, favorendo una maggiore efficienza nell'impiego delle risorse sanitarie, oltre che una riduzione dei decessi. Nell'analisi del caso base (prospettiva del SSN) NMV/r è risultato costo-efficace rispetto a SoC (ICER < 33.004 €/QALY) nel *long-term module* (30 anni). L'affidabilità e la solidità dei risultati del caso base sono stati confermati dai risultati delle analisi di sensibilità



FIGURA 2 - Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica - diagramma tornado - NMV/r versus SoC (long-term module). Abbreviazioni: HR: hazard ratio; ICER: incremental cost effectiveness ratio; UTI: unità di terapia intensiva; VM: ventilazione meccanica.



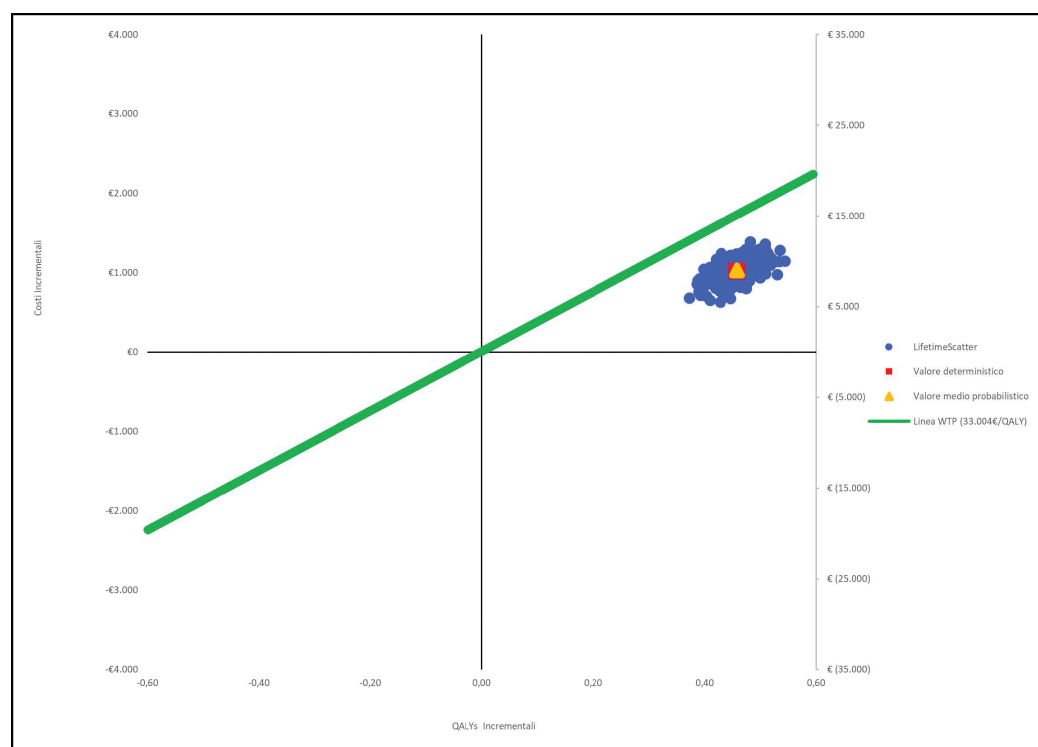


**FIGURA 3** - Analisi di sensibilità probabilistica - diagramma scatter plot NMV/r versus SoC (*long-term module*). Abbreviazioni: QALY: quality-adjusted life year; WTP: willingness-to-pay threshold.



**FIGURA 4** - Analisi di sensibilità probabilistica - curva di accettabilità NMV/r versus SoC (*long-term module*). Abbreviazioni: WTP: willingness-to-pay threshold.

deterministiche e probabilistiche. Il risultato del caso base della presente analisi è simile a quanto stimato in altri lavori, con differenze negli esiti che sono dovute principalmente al tasso di ospedalizzazione al basale e alla stima dell'efficacia nel modello.

Il presente studio ha due limiti principali. Un primo limite riguarda la scelta del comparatore, in quanto, a oggi, oltre a NMV/r, è rimborsato anche remdesivir per due indicazioni di trattamento (trattamento per pazienti ospedalizzati e trattamento precoce) (28). La seconda indicazione, in particolare, fatta eccezione per l'estensione anche nella popolazione

pediatrica, è sovrapponibile, come popolazione target, all'indicazione di NMV/r.

In assenza di un confronto diretto sui costi diretti sanitari complessivi associati alle due terapie, remdesivir presenta un costo terapia superiore di circa un quarto rispetto a NMV/r, 1.660,60 € vs 1.206,01 € (29), suggerendo che, qualora si considerino i soli costi di acquisizione del farmaco, NMV/r risulta finanziariamente più conveniente per il SSN.

Nonostante il vantaggio economico si è deciso di non utilizzare remdesivir come comparatore nell'analisi, in quanto sussistono diverse ragioni metodologiche:

i) non esistono trial clinici diretti che confrontino l'efficacia e la sicurezza di NMV/r con quelle di remdesivir; ii) la presenza di studi open-label od osservazionali è soggetta a *bias* e a confondenti non completamente controllati, aumentando l'incertezza dei risultati dei confronti indiretti; iii) i dati real-world disponibili per i due farmaci sono caratterizzati dall'estrema eterogeneità delle popolazioni e dei contesti, influenzati da varianti differenziate, stato vaccinale e comorbidità; iv) la diversa via di somministrazione tra i trattamenti comporta una diversa gestione del paziente. Infatti, la modalità di somministrazione endovenosa di remdesivir ne limita l'utilizzo principalmente al setting ospedaliero, rendendo NMV/r una scelta più pratica nel setting ambulatoriale e domiciliare (30). Questi *bias* e l'eterogeneità delle popolazioni e dei contesti rendono difficili e molto incerti i risultati di un'eventuale comparazione indiretta, così come indicato dall'unica network meta-analysis (NMA) disponibile e presente in letteratura (30).

Il secondo limite è rappresentato dalla scelta del tasso di ospedalizzazione. Questo è infatti un parametro con un impatto significativo sui risultati dell'analisi, che è stato ricavato utilizzando i dati più recenti disponibili nel contesto italiano. Questi dati sono stati ricavati dai rapporti dell'ISS relativi al periodo gennaio-dicembre 2023 (15). Le conclusioni di questa analisi potrebbero variare qualora si utilizzassero dati relativi all'efficacia, all'ospedalizzazione e al rischio di mortalità specifici per diversi sottogruppi di età. Tuttavia, si evidenzia che i risultati, nelle analisi di sensibilità, si sono dimostrati robusti rispetto alle variazioni nei tassi di ospedalizzazione e di mortalità e nell'efficacia del trattamento.

Infine, a causa delle limitate evidenze economico-sanitarie e della complessità di un'analisi di questo tipo, l'analisi non tiene conto del rischio di reinfezione nonostante le evidenze esistenti (11). Inoltre, da un confronto con il precedente lavoro di Carlson et al., 2024 (11), si possono evincere alcune differenze che emergono principalmente dalla comparazione delle due PSA. La presente analisi, infatti, oltre ad aver considerato un diverso tasso di ospedalizzazione, non ha preso in esame gli outcome e i costi post-COVID-19; inoltre, avendo sviluppato un'analisi con prospettiva del SSN, non sono stati inclusi i costi indiretti legati alla perdita di produttività dei pazienti affetti da COVID-19. Questi elementi si traducono, nella PSA, in una minore dispersione dei risultati delle simulazioni ( $n = 1.000$ ).

## Conclusioni

In conclusione, l'analisi rivela che NMV/r offre un profilo farmaco-economico vantaggioso rispetto al trattamento con SoC per pazienti adulti con COVID-19 di grado lieve-moderato, non ospedalizzati, e con almeno uno tra i fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia severa. Nell'analisi a lungo termine (30 anni), NMV/r mostra benefici significativi, con un ICER ben al di sotto della soglia di accettabilità. Questi risultati evidenziano il vantaggio economico e clinico di NMV/r, suggerendo che rappresenta una scelta efficace ed economicamente conveniente per il SSN.

## Disclosures

**Conflict of interest:** Carolina Moreno and Andrea Aiello declare they have no conflict of interest related to this article. They are employee of PharmaLex Italy S.p.A. Valentina Mazzotta and Andrea Antinori declare they have no conflict of interest related to this article. Andrea Antinori has served as a paid consultant to Astra Zeneca, Gilead Sciences, GSK, Janssen-Cilag, Merck, Moderna, Pfizer, and ViiV Healthcare and received research funding through the National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani IRCCS from Astra Zeneca, Gilead Sciences and ViiV Healthcare. Roberto Di Virgilio is a Pfizer employee and contributed to the work in accordance with ICMJE Author.

**Financial support:** This study was financed from Pfizer.

## Bibliografia

1. Parasher A. COVID-19: current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320. [CrossRef PubMed](#)
2. Guideline Therapeutics and COVID-19: living guideline (who.int) - WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 2023. [Online](#). (Accessed November 2024)
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al; Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544. [CrossRef PubMed](#)
4. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riclassificazione del medicinale per uso umano Paxlovid. *Gazzetta Ufficiale* n. 296 del 20/12/2023. [Online](#) (Accessed November 2024)
5. EMA. Paxlovid Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [Online](#). (Accessed November 2024)
6. AIFA. Uso degli antivirali per COVID-19. [Online](#). (Accessed November 2024)
7. NIH- Coronavirus Disease. COVID. 2019 Treatment Guidelines. [Online](#) (Accessed November 2024)
8. Ministero della Salute. Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 2021. [Online](#). (Accessed November 2024)
9. Aldeven MKM, Rappe CG, et al. Cost-effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir in high-risk Swedish adults including post-acute COVID syndrome (PACS) from a societal perspective ISPOR Poster EE337. 2023. [Online](#) (Accessed November 2024).
10. Institute for Clinical and Economic Review. Yeung K. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19; Final Evidence Report. [Online](#) (Accessed November 2024)
11. Carlson J, Foos V, Kasle A, et al. Cost-Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients at High Risk for Progression to Severe COVID-19 in the United States. *Value Health*. 2024;27(2):164-172. [CrossRef PubMed](#)
12. Goswami H, Alsumali A, Jiang Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Molnupiravir Versus Best Supportive Care for the Treatment of Outpatient COVID-19 in Adults in the US. *PharmacoEconomics*. 2022;40(7):699-714. [CrossRef PubMed](#)
13. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEcon Ital Res Artic*. 2013;11(2):83-93. [CrossRef](#)
14. Pfizer data on file EPIC HR Clinical Study Report (CSR) release 05 Jan 2022 - Data onfile.
15. Covid Stat. Dati dall'Istituto Superiore di Sanità. [Online](#) (Accessed November 2024)

16. Sheinson D, Dang J, Shah A, Meng Y, Elsea D, Kowal S. A Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalized Patients in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(4):1811-1831. [CrossRef PubMed](#)
17. ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione residente: Italia. [Online](#) (Accessed November 2024)
18. Minnai F, De Bellis G, Dragani TA, Colombo F. COVID-19 mortality in Italy varies by patient age, sex and pandemic wave. *Sci Rep.* 2022;12(1):4604. [CrossRef PubMed](#)
19. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618-1624. [CrossRef PubMed](#)
20. Foglia E, Ferrario L, Schettini F, Pagani MB, Dalla Bona M, Porazzi E. COVID-19 and hospital management costs: the Italian experience. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):991. [CrossRef PubMed](#)
21. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Health.* 2011;14(4):539-545. [CrossRef PubMed](#)
22. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *Eur J Health Econ.* 2019;20(2):205-216. [CrossRef PubMed](#)
23. Sandmann FG, Davies NG, Vassall A, et al; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 working group. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based future scenario analysis and economic evaluation. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):962-974. [CrossRef PubMed](#)
24. IQVIA. Dati di Mercato. Data on file 2024.
25. Tariffario Nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Decreto 18 ottobre 2012. [Online](#) (Accessed November 2024)
26. Epicentro ISS. L'epidemiologia per la sanità pubblica [Online](#). (Accessed November 2024)
27. 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](#)
28. Veklury Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Veklury, INN-remdesivir (europa.eu) [Online](#) (Accessed November 2024)
29. Farmadati [Online](#) (Accessed November 2024)
30. Zur M, Peselev T, Yanko S, Rotshild V, Matok I. Efficacy and safety of antiviral treatments for symptomatic COVID-19 outpatients: systematic review and network meta-analysis. *Antiviral Res.* 2024;221:105768. [CrossRef PubMed](#)

# Health technology assessment (HTA) of prostatic urethral lift (PUL) for the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the Italian context

Agostino Fortunato<sup>1</sup>, Filippo Rumi, Debora Antonini, Michele Basile<sup>2</sup>, Eugenio Di Brino<sup>3</sup>

Altems Advisory, spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Health technology assessment (HTA) is a process evaluating various aspects of healthcare technologies to support evidence-based decisions. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition among aging men, significantly affecting QoL. Traditional treatments like transurethral resection of the prostate (TURP) and Holmium Laser Enucleation (HoLEP) are effective but often associated with complications and sexual dysfunction. The Prostatic Urethral Lift (PUL) system (UroLift) offers a minimally invasive alternative, preserving sexual function and ensuring faster recovery.

**Methods:** Using the EUnetHTA Core Model 3.0, UroLift was evaluated across nine domains, combining a systematic review of literature, expert consultation, and real-world evidence. A Budget Impact Model (BIM) simulated treatment pathways over five years, comparing UroLift with TURP and HoLEP.

**Results:** As the analysis shows, despite the higher initial acquisition cost, UroLift generates savings for the NHS in all the years considered within the analysis. Specifically, savings are derived from the lower incidence of adverse events and complications, both post-operative and in the long term, implying lower inpatient costs and less use of human resources. As anticipated, savings begin in the first year with a differential between the two scenarios considered at 57,747.40 and peak in the fifth year with savings of approximately €1.35 million, for a total estimated savings over the considered time horizon, considering the market shares, of €3,154,997.63.

**Conclusions:** UroLift demonstrates clinical efficacy, faster recovery, and sexual function preservation while generating cost savings, supporting its integration into BPH management pathways in Italy.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia, Budget impact model, HTA, Urolift

## Background

Health Technology Assessment (HTA) is a multidisciplinary process that synthesizes information on clinical, economic, social, and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, and robust manner (1). Its aim is to contribute to the identification of safe, effective, patient-centred, and best value healthcare policies. The term “health technology” refers not only to medical devices and drugs but also to diagnostic procedures, surgical interventions, and organizational models. Therefore, in a context of an increasing need for healthcare

economic resources, since they are becoming more and more limited, and the rapid advancement of medical technologies, HTA was created to provide decision-makers with a complete and integrated picture of information in order to determine the value of a healthcare technology at different points in its life cycle, so as to make informed and sustainable decisions for the healthcare system (2). To this end, the HTA survey operates on multiple dimensions, referring to both clinical and non-clinical issues, resulting in nine different evaluation domains. Specifically, four of these deal with clinical issues, while the remaining five are divided between economic, organizational, social, ethical, and legal issues. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common condition among aging men, associated with an enlargement of the prostate gland that often leads to mechanical obstruction of the urethra (3), resulting in lower urinary tract symptoms (LUTS) such as urgency, nocturia, weak urinary flow, and incomplete bladder emptying. The average prostate is commonly described to patients as the size of a walnut, with an average weight of 11 grams in younger adult men. The average range is between 25 and 30 grams (4). The average

Received: February 24, 2025

Accepted: July 2, 2025

Published online: July 22, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Agostino Fortunato

email: [agostino.fortunato@altemsadvisory.it](mailto:agostino.fortunato@altemsadvisory.it)



prostate volume doubling time is 32.6 years, with an average growth rate of about 2.2 percent per year (5). In Italy, there has been a 29% increase in prevalence between 2000 and 2019, with 1,540,000 and 1,990,000 cases, respectively (6). This absolute upward trend in the burden has been observed in most regions and many countries, reflecting the primary role of widespread demographic growth and aging in the substantial increase in cases of BPH. While demographic growth and aging are the two most significant factors, diverging trends in age-standardized rates suggest an influence from other risk factors for BPH, such as metabolic syndrome, obesity, diabetes, and acute and chronic prostatic inflammation (7-10). Management of BPH depends on the severity of symptoms and their impact on a patient's quality of life. Transurethral resection of the prostate (TURP) has long been considered the gold standard for BPH treatment, particularly for prostates between 30 and 80 grams, and Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) has emerged as another effective surgical option (11). As the burden of BPH continues to grow globally, there is an increasing need for innovative treatment strategies that address both clinical efficacy and patient quality of life, ensuring fewer side effects and shorter recovery time. The UroLift system (PUL) represents a significant advancement in this area. This minimally invasive procedure uses small implants to lift and hold the obstructing prostate tissue away from the urethra, restoring normal urinary flow without cutting or removing prostate tissue. Unlike traditional surgeries, the PUL preserves sexual function, an important consideration for many patients.

The objective is to present the results of an HTA validated on an advisory board by members of the Italian Society of Urology (SIU), so as to detail the key points that emerged from the HTA in order to provide as transparent and clear an overview as possible of all dimensions concerning UroLift and to support evidence-based decisions in the management of BPH in the Italian context. The panel of experienced clinicians, through multiple focus groups, was relied upon to verify the relevance, accuracy, and consistency of the data and assumptions used in the model, with particular attention to clinical pathways and the feasibility of adoption in the Italian context.

## Methods

This study was developed based on the HTA approach, ensuring a systematic and comprehensive evaluation of the technology under investigation, the new mini-invasive PUL, on a multidimensional level. The structure of the study follows the framework of the Core Model 3.0 (12) of the European Network for HTA (EUnetHTA), which organizes the assessment into the nine domains described above. For the development of this work, a detailed review of existing literature, clinical guidelines, and relevant regulatory documents was conducted. Data collection involved systematic searches in medical and scientific databases, expert consultations, and the analysis of real-world evidence where available. The research question was formulated using the PICO model, which includes the study population (P), the intervention evaluated (I), the comparator (C), and the outcome of interest (O). The population considered in this analysis includes

male patients aged over 50 who suffer from lower urinary tract symptoms (LUTS) resulting from BPH. The intervention under review is the prostatic urethral lift (PUL), referred to, UroLift. This minimally invasive procedure has been compared against two standard surgical treatments: TURP, which remains the conventional reference treatment, and HoLEP, a more recent laser-based technique. The evaluation focuses on multiple outcome domains, including clinical safety and efficacy, as well as economic and organizational aspects. These dimensions have been selected to provide a comprehensive understanding of the intervention's value, both from a patient-centered and a health system perspective.

The search strategy identified a total of 52 records. According to the following inclusion criteria, a total of 5 records were excluded from the first evaluation, based on title and abstract assessment. The inclusion criteria selected were:

- Relevance to the technology under study
- Relevance to the condition under study
- Article in Italian or English
- Sufficient information on the aspects analyzed

In the second screening (full text analysis), applying the same criteria, were excluded a total of 7 records, for a total of 40 studies included in the review, which were divided into domains Health Problem and Current use of the Technology (CUR) (10), Description and Technical Characteristics of Technology (TEC) (13), Safety and Clinical Effectiveness (SAF/EFF) (31), Costs and Economic Evaluation (ECO) (6), Organizational aspects (ORG) (1), Ethical, Legal, Patient and Social aspects (ELSI) (4) (Fig. 1).

Specifically, in the economic section, to assess the economic impact on the NHS in Italy, a Budget Impact Model (BIM) (13) was developed. The analysis covers a 5-year time horizon and follows the perspective of the national health-care system (NHS), so only health care costs directly attributable to the alternative under investigation are considered within the analysis. Two scenarios are compared: a scenario in which UroLift is implemented, and a counterfactual scenario, which considers the actual standard of care as a reference scenario, which is the current scenario, where the cost of the comparators currently in use is estimated. Each scenario considers population size, patient eligibility, speed of uptake, and market share of the intervention, as well as cost inputs and clinical outcomes. The economic analysis conducted was based on a decision tree (Fig. 2), and it starts with an initial decision node offering three treatment options: UroLift, TURP, or HoLEP. The model was structured to evaluate three distinct treatment strategies. In the first strategy, the initial intervention consisted of the UroLift procedure, followed by TURP as a second-line option in case of treatment failure. The second strategy involved the use of TURP as both first- and second-line therapy. The third strategy explored the sequential use of HoLEP as the initial treatment, with TURP serving as the fallback intervention. From each of these treatment options, several possibilities branch off depending on the outcome of the treatment. If the chosen treatment option is successful, the patient may go into remission, and there

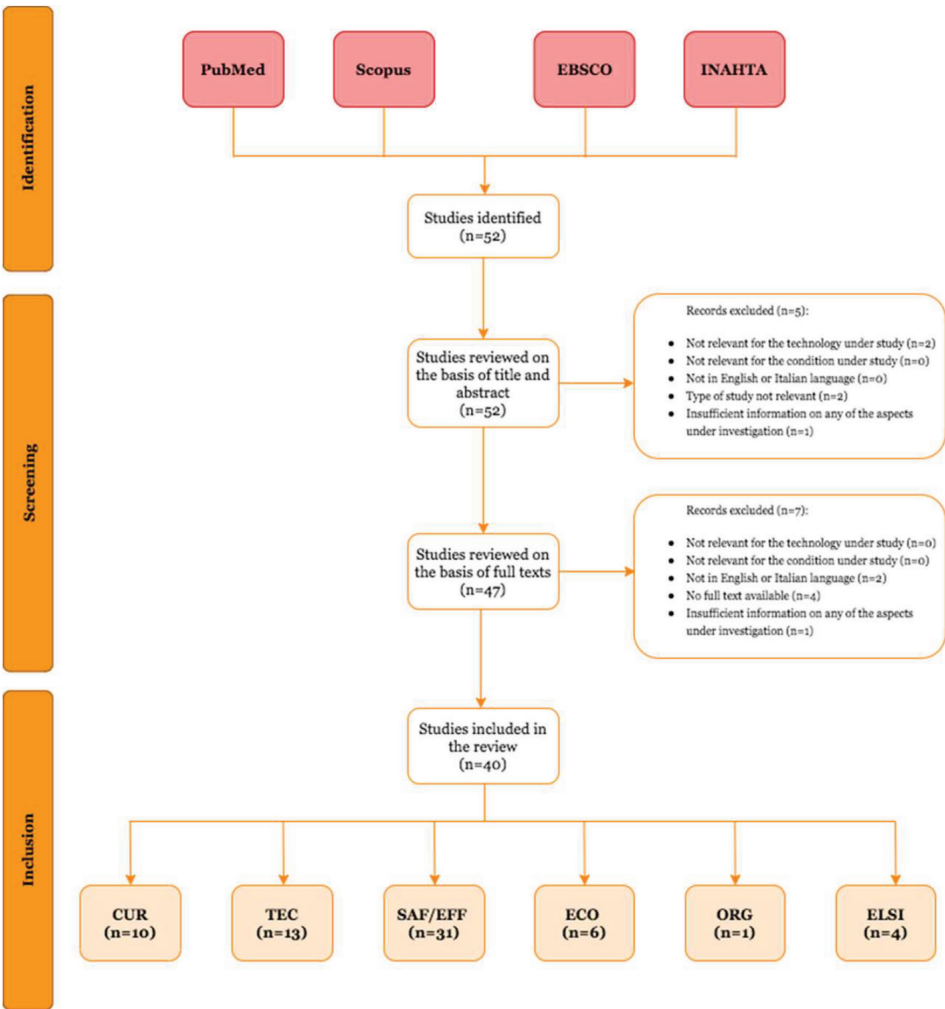
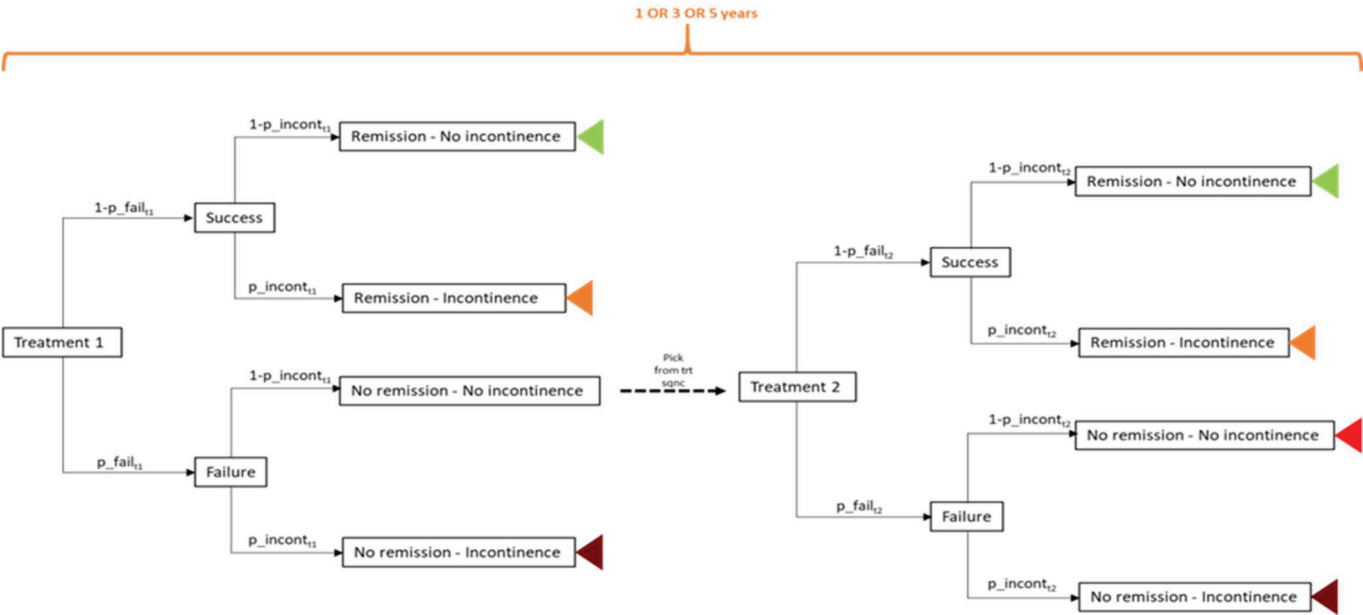


**FIGURE 1** - Literature review results (PRISMA model).

**FIGURE 2** - Decision tree.



are two different modalities of remission, with or without incontinence. In the first case, the treatment results in being successful, but the patient will report an adverse event to be treated. In the second case, the treatment results without complications. The tree branches into an end-of-decision node indicating treatment success. Conversely, if treatment fails, the patient may or may not experience urinary incontinence. If the patient remains incontinence-free, the tree branches into a decision-end node indicating treatment failure but no incontinence. On the other hand, if the patient experiences urinary incontinence following failed treatment, the tree offers two possible sequential treatment options: TURP or HoLEP. From each of these sequential treatment options, new possibilities for success or failure branch off, and the tree develops further depending on outcomes. The transition probabilities of the model are explained in detail in Table 1.

The target population for this analysis is Italian men over the age of 50 with BPH. The Italian general population and target population are referenced by ISTAT (National Institute of Statistics), while the prevalence of BPH was estimated based on a global study conducted by the Global Burden of Disease Study (6). The percentage of BPH patients requiring intervention was obtained from the 2019 SDO (Hospital Discharge Form) data, accounting for 47,096 individuals, representing the subpopulation of Italian men over the age of 50 with BPH who may need intervention to manage the condition. This patient cohort represents the population analyzed annually within the BIM, with the aim of capturing, for each year of the time horizon, the differences in outcomes among all patients potentially eligible for the three therapeutic alternatives under evaluation.

Within the analysis, inputs were considered that referred to the probability of treatment failure (expressed as the probability of failure at 1, 3, and 5 years) and the probability of post-operative complications (Table 1). The data inputs presented in Table 1 were calculated by determining the proportion of patients who experienced treatment failure relative to the total number of patients included in each study. Moreover, in the absence of follow-up data, fixed failure rates were applied across the relevant comparators. However, for the UroLift intervention, it was possible to model time-dependent variations in failure rates, thereby enhancing the robustness and granularity of the effectiveness estimates. Furthermore, failure rates used as efficacy inputs were subjected to sensitivity analysis to test the stability and reliability of the model's outcomes under varying assumptions.

In addition to identifying and assigning costs to specific activities performed within an organization, the method of time-driven activity-based costing (TD-ABC) was used. Specifically, the time required to perform the procedures at the object of this analysis was considered, both the cost per minute in the ward and the theatre. These were then multiplied by the cost per minute of the professionals involved in them, whose result is shown in Table SI. The inputs contained in the following Table were derived from the national collective labour agreement (CCNL) and from the opinions of the experts participating in the project's Advisory Board. Lastly, Table SI shows the costs of equipment and consumables for

**TABLE 1** - Effectiveness and post-operative complications

|                                           | <b>TURP</b> | <b>UroLift</b> | <b>HoLEP</b> |
|-------------------------------------------|-------------|----------------|--------------|
| <b>Effectiveness</b>                      |             |                |              |
| <b>1-year failure probability (14)</b>    | 6.00%       | 1.43%          | 4.08%        |
| <b>3-year failure probability (15)</b>    | 6.00%       | 6.43%          | 4.08%        |
| <b>5-year failure probability (16)</b>    | 6.00%       | 9.29%          | 4.08%        |
| <b>Post-operative complications</b>       |             |                |              |
| <b>Incontinence probability (16)</b>      | 3.00%       | 3.00%          | 2.91%        |
| <b>Retention probability (16)</b>         | 5.00%       | 0.40%          | 3.55%        |
| <b>Stricture probability (16)</b>         | 7.00%       | 0.00%          | 5.88%        |
| <b>TUR syndrome probability (14,17)</b>   | 3.00%       | 0.00%          | 0.93%        |
| <b>UT infections probability (16)</b>     | 6.00%       | 0.10%          | 5.88%        |
| <b>Blood transfusion probability (14)</b> | 2.90%       | 0.00%          | 2.16%        |
| <b>Theatre time</b>                       | 45 minutes  | 20 minutes     | 60 minutes   |
| <b>Ward time (days)</b>                   | 3.03        | 0.50           | 1.98         |

the three procedures investigated. For consumables, unit costs and the number of consumables used for each procedure are given. For UroLift, we report a cost of €500.00 for the device and an implant, with a total of 4 consumables used per procedure and a reusability of 1 time, for a total cost of €2,000.00. For TURP, a cost of €137.50 is reported for the loop electrode, with one consumable used per procedure and a reusability of 10 times, for a total cost of €13.75. For HoLEP, we report a cost of €400.00 for the molecular blade and €500.00 for the fibre, with one consumable used per procedure and a reusability of 20 times for both, for a total cost of €20.00 for the blade and €50.00 for the fibre. The data on consumables for TURP and HoLEP were obtained from the Piedmont Region's regional tender.

The BIM incorporates market share data derived from the currently observed distribution of therapeutic alternatives, thereby representing the real-world utilization of the available treatment options (Scenario AS IS). Conversely, the TO BE scenario is designed to simulate a potential market evolution over a five-year time horizon, in response to the gradual adoption of the UroLift system, and to estimate the corresponding financial impact (Table 2). In the AS-IS scenario, market shares for the three urological procedures—UroLift, TURP, and HoLEP—are assumed to remain constant over the entire analysis period. In the TO BE scenario, market shares are modified to reflect a projected shift in procedural distribution, characterized by a progressive increase in UroLift adoption and a corresponding decline in TURP utilization. HoLEP shares, on the other hand, are held constant at 13.5%

based on expert opinion, which anticipates a stable trend in its clinical use over the coming years.

TABLE 2 - Market share

| SCENARIO AS IS (Current market mix) |        |        |        |        |        |
|-------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                     | Year 1 | Year 2 | Year 3 | Year 4 | Year 5 |
| UroLift                             | 2.9%   | 2.9%   | 2.9%   | 2.9%   | 2.9%   |
| TURP                                | 83.6%  | 83.6%  | 83.6%  | 83.6%  | 83.6%  |
| HoLEP                               | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  |
| SCENARIO TO BE (Revised market mix) |        |        |        |        |        |
|                                     | Year 1 | Year 2 | Year 3 | Year 4 | Year 5 |
| UroLift                             | 3.5%   | 5.5%   | 9.0%   | 14.5%  | 19.0%  |
| TURP                                | 83.0%  | 81.0%  | 77.5%  | 72.0%  | 67.5%  |
| HoLEP                               | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  | 13.5%  |

Finally, a statistical analysis was conducted to ensure the robustness and reliability of the model outcomes. A deterministic sensitivity analysis (DSA) was performed to assess the impact of individual parameters on the results. In order to determine the degree of uncertainty of each parameter used in the model, these were subjected to sensitivity analysis, considering a parameter variance of  $\pm 25\%$ . Tornado diagrams were used to identify the parameters with the greatest influence on cost differentials, and this is shown in Figure S1.

Results

To pursue the objective of this paper, the nine typical domains of the EUnetHTA core model, in relation to PUL technology, were analyzed and are described below, broken down by domain of interest. Starting from the first domain, “Current Use of Technology” (CUR), the current criticality of BPH emerged due to its increasing prevalence and impact on quality of life globally. In fact, in 2019, there were 94 million prevalent cases of BPH globally among men aged 40 and older, representing an important increase compared to 2000, when the prevalence cases were 51.1 million. Men aged 65-74 years had the highest absolute burden of BPH, accounting for 42% of the total prevalent cases (6). The rising burden of BPH worldwide can be attributed to population growth and ageing, with other risk factors such as metabolic syndrome, obesity, diabetes, and prostatic inflammation potentially playing a role. Addressing the burden of ageing-related diseases, including BPH, has become one of the top global health priorities. The recommended treatments vary according to the severity of the disease; lifestyle modifications are the initial management, followed by pharmacotherapy as the first line of treatment. Two drug classes are used: 5-alpha-reductase inhibitors, which aim to shrink the prostate, and alpha-adrenoceptor antagonists, which relax the smooth muscle of the prostate and bladder neck. Combination therapy with both drugs is highly effective (20). Surgical intervention is recommended for patients with moderate to severe lower urinary tract symptoms when pharmacotherapy has not been sufficient or appropriate (21). The most common form of surgery

is TURP or HoLEP, (11) both of which are performed transurethrally under general anesthesia. Therefore, as a health priority, it emerged the need to overcome current treatments emerged, despite both TURP and HoLEP having demonstrated over the last decades to be safe procedures able to provide meaningful and durable improvement, but they are often associated with post-operative complications and erectile and ejaculatory dysfunction (22-24). In recent years, novel minimally invasive treatment options have emerged with the main goal of being equally effective to current standards but with a more favourable safety profile. The rapid and durable relief of LUTS with a short convalescence and the smooth return to normal activity are patients’ preferences that need to be met. As sexual function is compromised after standard surgical procedures, a true minimally invasive technique is supposed to completely preserve it. Ideally, it can be performed under local anesthesia in an ambulatory setting. This is of particular interest to older patients with significant morbidities who are unfit for surgery, or for those patients who have the will to preserve their sexuality.

In the “Description and Technical Characteristics” (TEC) domain, PUL is an innovative and minimally invasive medical device designed to treat BPH, a condition where the prostate gland enlarges and obstructs the urethra, causing urinary symptoms. Unlike traditional surgical methods such as TURP or HoLEP, the PUL procedure does not involve cutting, removal, or ablation of prostate tissue, preserving the prostate’s natural anatomy and function, and theoretically avoids damage to the primary neurovascular bundle and dorsal venous complex (25). The procedure is performed on an outpatient basis under local anesthesia, using a delivery device and small permanent implants made of Nitinol, a durable and biocompatible alloy. These implants lift and hold the obstructing prostate tissue, creating an open channel for urine flow. The implants are well-tolerated by the body, minimizing side effects and complications. The system’s precision allows implants to be deployed uniformly, ensuring consistent and reliable results. One of the key advantages of the UroLift system is the immediate relief of BPH symptoms such as difficulty urinating, weak stream, frequent urination, and incomplete bladder emptying. Its rapid recovery time and tailored approach to individual anatomy make it a highly personalized treatment option. Between the benefits emerged the quick post-operative resolutions of LUTS and rapid return to normal living, as well as the absence of ejaculatory or erectile dysfunction (ED), the procedure does not affect the integrity of the bladder neck, therefore normal antegrade ejaculation is maintained and in the absence of thermal tissue damage, the risk of ED is minimal (26). Its simplicity, effectiveness, and ability to meet patient-specific needs position it as a revolutionary option for managing BPH.

Referring to the “safety and clinical effectiveness” (SAF-EFF) domain, to provide recommendations, different outcomes were investigated for both efficacy and safety. In this section, the focus will be on the studies that performed a direct comparison between PUL and TURP. In the first study, by Sønksen et al. from 2015 (27), the PUL procedure not only met the study’s primary endpoint of non-inferiority, but also demonstrated superiority over TURP regarding the



primary endpoint BPH6. Indeed, endpoint analysis of the BPH6 element showed that TURP was superior in reducing International Prostatic Symptoms Score (IPSS) ( $p=0.05$ ), while PUL was superior for quality of recovery ( $p=0.008$ ) and preservation of ejaculatory function ( $p<0.0001$ ). No significant differences were observed for erectile dysfunction, incontinence, or grade II+ adverse events. In Gratzke et al. in 2017 (28), both the PUL and TURP procedures offered significant improvement in symptoms, Qmax, and HRQoL. Erectile function was preserved in both arms, whereas ejaculatory function was superior for PUL compared with TURP. TURP has been found to significantly compromise continence function at 2 weeks and 3 months, whereas average continence scores among patients in the PUL arm were stable. For both treatment methods, most patients perceive LUTS improvement after their procedure. Unlike TURP, the PUL procedure has been found to offer significant improvement in the overall quality of sleep.

The “organizational impact” (ORG) of PUL compared to TURP and HoLEP can be significant. PUL can reduce the demand for hospital beds, reduce the need for general anesthesia, reduce the risk of complications, and offer similar long-term outcomes to traditional surgical treatments. These benefits can make PUL an attractive treatment option for healthcare providers, offering potential cost savings and improved patient outcomes. PUL has the potential to reduce indirect costs associated with BPH treatment compared to traditional surgical interventions like TURP and HoLEP. By avoiding hospitalization and post-operative complications and promoting a quicker recovery and return to work, PUL can have a positive impact on both patient outcomes and overall healthcare costs.

In the “patient and social aspects” (ELSI), focus has been made on the impact of BPH on patients’ quality of life and social functioning, showing its significance, affecting their ability to perform daily activities, sleep, and engage in social interactions. Preserving ejaculatory function is becoming increasingly important as patients seek to preserve their quality of life. Sexual activity is important for many men, and ejaculatory dysfunction can have a negative impact on quality of life (29), causing decreased orgasmic intensity, anxiety, and depression. Modified endoscopic surgical techniques and mini-invasive non-ablative techniques are emerging to help preserve ejaculatory function. Studies have shown that these techniques can be effective, particularly for younger patients with small prostates, moderate symptoms, and a strong desire to preserve their sexuality (27,28,30). However, more research is needed to assess the impact of these treatments on ejaculation dysfunction. Patients should be informed of the risks and benefits of these therapies and select them accordingly. Additionally, it is essential to frame the adoption of the PUL procedure within its broader ethical and legal context, in line with national and European regulatory principles. From an ethical perspective, PUL contributes to the promotion of patient-centered care by offering a minimally invasive option that preserves sexual function and reduces the physical and emotional burden of treatment. These characteristics are particularly relevant in addressing the ethical principles of beneficence, non-maleficence, and respect for patient

autonomy, as recognized in the Italian Code of Medical Ethics (Codice di Deontologia Medica), which calls for shared decision-making and the consideration of the patient’s values and preferences in clinical choices (Art. 20, FNOMCeO, 2014). The ability to offer a less invasive procedure, often in an outpatient setting, also aligns with the ethical principle of equity, by potentially reducing waiting times and improving access to care for patients who are not ideal candidates for general anesthesia or inpatient surgery. From a legal and regulatory standpoint, the PUL system is a Class IIb medical device, duly CE-marked and authorized for use in the European Union under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices (MDR). In Italy, the introduction of new health technologies must comply with the Law 833/1978, which established the Italian National Health Service and guarantees the right to health as a fundamental right of the individual, with the Legislative Decree 502/1992, as amended, which assigns the Regions the responsibility for health planning and delivery, including the introduction of innovative technologies and finally with the Legge 24/2017 (Legge Gelli-Bianco), which reinforces the principles of clinical appropriateness, patient safety, and risk management in healthcare settings. At the time of this assessment, no specific legal or ethical concerns have emerged regarding the use of PUL in the clinical literature or through expert consultation. Nevertheless, it is recommended that continuous monitoring, transparent communication with patients, and institutional validation be maintained to ensure the safe and appropriate integration of this technology into clinical pathways.

For the “Economic impact” (ECO), considering the probabilities associated with the decision tree and considering the three macro-categories of direct costs associated with the three procedures, the results are presented in Table 3, and will be presented in detail in the supplementary materials (Table SII) With regard to capital and consumable costs.

The following Table 4 presents the results for two scenarios, “AS IS” and “TO BE”, where an incremental spread of PUL usage for BPH treatment in the Italian healthcare context is shown. To ensure methodological consistency and a comprehensive estimation of costs, a tiered costing approach was adopted within the budget impact analysis. Specifically, the 1-year treatment cost was applied to the first and second years of the model, the 3-year cost was applied to the third and fourth years, and the 5-year cost was applied to the fifth year. This choice reflects the fact that the target population is retained throughout the five-year time horizon, meaning that patients treated in earlier years continue to be considered in subsequent periods. Accordingly, the total cost per patient associated with each respective follow-up duration, including both procedural costs and the management of expected complications, was applied at each time point. This method ensured consistency between the treatment cost data reported in Table 3 and the cumulative cost estimates presented in Table 4, while also capturing the evolving resource use profile of each intervention. Importantly, this approach was selected to avoid underestimating the overall economic burden, which might otherwise occur if only incremental cost differences between follow-up intervals were considered. The average annual cost per patient, as detailed in Table 3,

**TABLE 3** - Total direct healthcare cost at 1, 3, 5 years

|                                             | YEAR 1            |                   |                   |
|---------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                             | Urolift           | TURP              | HoLEP             |
| <b>Capital and consumables costs</b>        | 1,822.05 €        | 13.75 €           | 147.90 €          |
| <b>Procedure costs</b>                      | 485.46 €          | 2,421.13 €        | 1,780.01 €        |
| <b>Complications costs</b>                  | 49.09 €           | 361.37 €          | 268.84 €          |
| <b>Cost per sequential treatment (TURP)</b> | 252,99 €          | 163,47 €          | 111,26 €          |
| <b>Total costs per patient</b>              | <b>2,619.58 €</b> | <b>2,796.25 €</b> | <b>2,196.76 €</b> |
|                                             | YEAR 3            |                   |                   |
|                                             | Urolift           | TURP              | HoLEP             |
| <b>Capital and consumables costs</b>        | 1,878.40 €        | 13.75 €           | 147.90 €          |
| <b>Procedure costs</b>                      | 651.22 €          | 2,421.13 €        | 1,780.01 €        |
| <b>Complications costs</b>                  | 178.43 €          | 466.85 €          | 368.97 €          |
| <b>Cost per sequential treatment (TURP)</b> | 264,75 €          | 171,07 €          | 116.43 €          |
| <b>Total costs per patient</b>              | <b>2,708.05 €</b> | <b>2,901.73 €</b> | <b>2,296.88 €</b> |
|                                             | YEAR 5            |                   |                   |
|                                             | Urolift           | TURP              | HoLEP             |
| <b>Capital and consumables costs</b>        | 1,823.28 €        | 13.75 €           | 147.90 €          |
| <b>Procedure costs</b>                      | 703.54 €          | 2,421.13 €        | 1,780.01 €        |
| <b>Complications costs</b>                  | 302.05 €          | 572.34 €          | 469.09 €          |
| <b>Cost per sequential treatment (TURP)</b> | 276,50 €          | 178.66 €          | 121.60 €          |
| <b>Total costs per patient</b>              | <b>2,828.87 €</b> | <b>3,007.22 €</b> | <b>2,397.00 €</b> |

**TABLE 4** - Budget impact results

| SCENARIO AS IS              |                      |                      |                      |                      |                        |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
|                             | Y1                   | Y2                   | Y3                   | Y4                   | Y5                     |
| <b>UroLift</b>              | 3,564,126 €          | 3,564,126 €          | 3,713,876 €          | 3,713,876 €          | 3,863,627 €            |
| <b>TURP</b>                 | 110,094,621 €        | 110,094,621 €        | 114,247,785 €        | 114,247,785 €        | 118,400,950 €          |
| <b>HoLEP</b>                | 13,966,886 €         | 13,966,886 €         | 14,603,457 €         | 14,603,457 €         | 15,240,029 €           |
| <b>Total Scenario AS IS</b> | <b>127,625,634 €</b> | <b>127,625,634 €</b> | <b>132,565,119 €</b> | <b>132,565,119 €</b> | <b>137,504,605 €</b>   |
| SCENARIO TO BE              |                      |                      |                      |                      |                        |
|                             | Y1                   | Y2                   | Y3                   | Y4                   | Y5                     |
| <b>UroLift</b>              | 4,301,531 €          | 6,759,549 €          | 11,525,824 €         | 18,569,382 €         | 25,313,418 €           |
| <b>TURP</b>                 | 109,304,469 €        | 106,670,626 €        | 105,911,524 €        | 98,395,222 €         | 95,598,853 €           |
| <b>HoLEP</b>                | 13,966,886 €         | 13,966,886 €         | 14,603,457 €         | 14,603,457 €         | 15,240,029 €           |
| <b>Total Scenario TO BE</b> | <b>127,572,886 €</b> | <b>127,397,062 €</b> | <b>132,040,805 €</b> | <b>131,568,062 €</b> | <b>136,152,299 €</b>   |
| <b>Differential</b>         | <b>-52.747,40 €</b>  | <b>-228.572,08 €</b> | <b>-524.314,78 €</b> | <b>-997.057,61 €</b> | <b>-1.352.305,77 €</b> |

served as the reference for each respective time frame in the BIM, supporting a more comprehensive and realistic estimation of the long-term economic impact.

As the analysis shows, despite the higher initial acquisition cost, UroLift generates savings for the NHS in all years considered within the analysis. Specifically, savings are derived from the lower incidence of adverse events and complications, both post-operative and in the long term, implying lower inpatient costs and less use of human resources. As anticipated, savings begin in the first year with a differential between the two scenarios considered of €57,747.40 and peak in the fifth year with savings of approximately €1.35 million, for a total estimated savings over the considered time horizon, considering the market shares, of €3,154,997.63.

The sensitivity analyses conducted offer a comprehensive assessment of the robustness of the economic evaluation concerning the introduction of UroLift as an alternative treatment for male patients over the age of 50 affected by LUTS due to BPH. To assess the degree of uncertainty associated with each parameter included in the model, a variation range of  $\pm 25\%$  was applied. Figure S1 illustrates the impact of key parameters on the cost differential between the two scenarios—without and with the adoption of UroLift—highlighting the most critical cost-driving factors. Among these, the most influential parameter was identified as the “duration of operation” for the comparator procedure, TURP, which demonstrated a considerable variation in costs, ranging from approximately €4-2.3 million. Other significant parameters affecting the cost outcomes included the probabilities of urinary tract infections and TUR syndrome associated with TURP, both contributing to cost variations between €3.6 and €2.7 million.

## Discussion

This manuscript provides a comprehensive evaluation of the PUL system in the treatment of BPH, integrating clinical, economic, organizational, and patient-centered perspectives

within the Italian healthcare context. Specifically, it aimed to compare treatment strategies with UroLift, TURP, and HoLEP. It emerged that the former strategy would seem to improve patients' quality of life, in the first instance, at the ejaculatory level. Indeed, UroLift, having the ability to preserve ejaculatory function, is becoming progressively more important and sought after among patients eager to maintain their sexuality. Second, it has been found to have better outcomes in terms of remission without incontinence, shorter operative time, and reduced peri- and post-operative complications. The latter potentially allows the patient to avoid having to undergo additional surgeries, in the short and medium term, generating substantial savings for the National Health Service. This is primarily due to reduced complications, shorter hospital stays, and quicker patient recovery. The deterministic sensitivity analysis confirmed the robustness of the model, indicating that the most influential parameters on cost variation—such as operative time and complication rates—still supported the cost-saving potential of UroLift. Organizationally, the minimally invasive nature of UroLift implies reduced resource utilization, including less demand for operating rooms, hospital beds, and post-operative care. Moreover, if to these costs are added the potential indirect costs, resulting from an increased quality of life and a faster recovery period, it is clear how the implementation of the UroLift device as a first-line treatment, in young patients, with a non-excessive prostate volume size, with moderate symptoms and, above all eager to preserve sexual function, is necessary.

## Limitations

The most important lies in the fact that the model assumes a constant share over the next five years of the procedures performed with HoLEP. From the results of our analysis, HoLEP is the least expensive procedure compared to PUL and TURP. It was chosen to maintain a constant share based on expert opinion, which anticipates a stable trend in its clinical use over the coming years, and to “isolate” the savings in direct healthcare costs from the use of PUL compared to TURP. Moreover, the economic model applies fixed failure rates for TURP and HoLEP in the absence of longitudinal data, while instead guaranteeing progression for UroLift.

## Conclusions

This study underscores the critical role of evaluating innovative treatment options like the UroLift system for BPH within the Italian healthcare context. By utilizing the HTA framework, the analysis provides a comprehensive understanding of the clinical, economic, and organizational implications associated with UroLift compared to traditional interventions such as TURP and HoLEP. The results demonstrate that UroLift offers a patient-centric approach, addressing key concerns such as rapid symptom relief, reduced post-operative complications, and the preservation of sexual function. These benefits are particularly significant for older patients or those with comorbidities who are not ideal candidates for invasive surgical procedures. From an economic perspective, the analysis highlights the potential for substantial cost savings for

the Italian NHS over the time horizon. The lower incidence of adverse events and shorter recovery times associated with UroLift contribute to its cost-effectiveness, especially as its market share increases. Organizationally, UroLift's minimally invasive nature reduces the demand for hospital resources, including ward occupancy and surgical time, while ensuring comparable long-term outcomes to traditional surgeries. This efficiency is crucial in optimizing healthcare resource allocation and addressing the growing burden of BPH due to demographic changes and aging populations. Overall, the findings support the integration of UroLift into the standard care pathway for BPH in Italy. As healthcare systems evolve to prioritize patient-centered and cost-effective solutions, UroLift represents a significant step forward in meeting both clinical and economic goals. It is important to emphasize that the UroLift procedure is associated with a lower incidence of adverse events and could also have potential advantages in organizational terms due to the fact that patients seem to have shorter stays than with the other procedures.

## Acknowledgment

We sincerely thank the Italian Society of Urology (SIU) for their support in reviewing the economic model presented in this manuscript. In particular, we express our gratitude to: Prof. Andrea Tubaro, Prof. Andrea Minervini, Prof. Alessandro Antonelli, Prof. Nazareno Roberto Suardi, Prof. Giuseppe Carrieri, Prof. Claudio Plazzotta, Prof. Vincenzo Ficarra, Prof. Vincenzo Mirone, Prof. Cosimo De Nunzio.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest related to this work.

**Financial support:** This study was funded unconditionally by Teleflex. The sponsor had no role in the study design, data collection, analysis, interpretation of results, manuscript writing, or the decision to submit for publication.

## References

1. Sacchini D, Virdis A, Refolo P, et al. Health technology assessment (HTA): ethical aspects. *Med Health Care Philos.* 2009 Nov;12(4):453-7. [CrossRef PubMed](#)
2. Chen Y. Health technology assessment and economic evaluation: Is it applicable for the traditional medicine? *Integrative Medicine Research.* 2022;11(1):100756. [CrossRef](#)
3. Infante Hernández S, Gómez Rivas J, Moreno Sierra J. Benign prostatic hyperplasia. *Med Clin (Barc).* 2024;163(8):407-414. [CrossRef](#)
4. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Rev Urol.* 2005;7 (Suppl 9):S3-S14 [PubMed](#)
5. MM Lieber, T Rhodes, et al. MP-20.13: Prostate volume doubling time: long-term longitudinal study, *Urology.* 2007; 70(3 Supplement):154. [CrossRef](#).
6. Awedew AF, Han H, Abbasi B, et al; GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(11):e754-e776. [CrossRef PubMed](#)



7. Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, et al. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol*. 2009;181(2):710-716. [CrossRef PubMed](#)
8. Ngai HY, Yuen KKS, Ng CM, et al. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: an update. *Asian Journal of Urology*. 2010;4(3):164-173.
9. Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2017;5:212-218.
10. Lee RK, Chung D, Chughtai B, et al. Central obesity as measured by waist circumference is predictive of severity of lower urinary tract symptoms. *BJU Int*. 2012;110(4):540-545. [CrossRef PubMed](#)
11. Oelke M, Alivazatos G, Emberton M. Pocket guideline: guidelines on benign prostatic hyperplasia. European Association of Urology Website; 2005.
12. Kristensen F.B., Lampe K., Wild C., et al. The HTA Core Model®—10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment, Value in Health, 2017;20(2):244-250, ISSN 1098-3015. [CrossRef](#).
13. 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 in Health*. 2007;10(5):336-347. [CrossRef](#).
14. Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol*. 2013;190(6):2161-2167. [CrossRef PubMed](#)
15. Roehrborn CG, Rukstalis DB, Barkin J, et al. Three year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*. 2015;22(3):7772-7782. [PubMed](#)
16. Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol*. 2017;24(3):8802-8813. [PubMed](#)
17. Woo HH, Chin PT, McNicholas TA, et al. Safety and feasibility of the prostatic urethral lift: a novel, minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2011;108(1):82-88. [CrossRef PubMed](#)
18. Coffey DS, Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):461-475.
19. Shapiro E. Embryologic development of the prostate. Insights into the etiology and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990;17(3):487-493.
20. McVary KT. A review of combination therapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Clin Ther*. 2007;29(3):387-398. [CrossRef PubMed](#)
21. National Institute for Health and Care Excellence. Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men. Clinical guideline 97. Available at: [Online](#). NICE 2010
22. Roehrborn CG. American Urological Association Guideline: management of benign prostatic hyperplasia (BPH). American Urological Association Education and Research Inc.; 2003.
23. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, et al. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol*. 1997;31(3):272-280. [CrossRef PubMed](#)
24. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2011;185(5):1793-1803. [CrossRef PubMed](#)
25. Jones P, Rai BP, Aboumarzouk O, Somani BK. UroLift: a new minimally-invasive treatment for benign prostatic hyperplasia. *Ther Adv Urol*. 2016;8(6):372-376. [CrossRef PubMed](#)
26. Woo HH, Bolton DM, Laborde E, et al. Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Sex Med*. 2012;9(2):568-575. [CrossRef PubMed](#)
27. Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol*. 2015;68(4):643-652. [CrossRef PubMed](#)
28. Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicentre, randomized study. *BJU Int*. 2017;119(5):767-775. [CrossRef PubMed](#)
29. Bruskewitz RC. Quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol*. 2003;5(2):72-80. [PubMed](#)
30. Leong JY, Patel AS, Ramasamy R. Minimizing sexual dysfunction in BPH Surgery. *Curr Sex Health Rep*. 2019 Sep;11(3):190-200. [CrossRef PubMed](#)

# Micro-costing analysis from Italian Guidelines for the management of sporadic primary hyperparathyroidism

Ilaria Valentini<sup>1,2</sup>, Michele Basile<sup>1</sup>, Fabio Vescini<sup>3</sup>, Giorgio Borretta<sup>4</sup>, Iacopo Chiodini<sup>5,6</sup>, Marco Boniardi<sup>7</sup>, Marina Carotti<sup>8</sup>, Elena Castellano<sup>4</sup>, Cristiana Cipriani<sup>9</sup>, Cristina Eller-Vainicher<sup>10</sup>, Sandro Giannini<sup>11</sup>, Maurizio Iacobone<sup>12</sup>, Antonio Stefano Salcuni<sup>13</sup>, Federica Saponaro<sup>13</sup>, Stefano Spiezia<sup>14</sup>, Annibale Versari<sup>15</sup>, Guido Zavatta<sup>16,17</sup>, Zuzana Mitrova<sup>18</sup>, Rosella Saulle<sup>18</sup>, Alexia Giovanazzi<sup>19</sup>, Roberto Novizio<sup>20</sup>, Agostino Paoletta<sup>21</sup>, Enrico Papini<sup>22</sup>, Agnese Persichetti<sup>23,24</sup>, Irene Samperi<sup>25</sup>, Alessandro Scoppola<sup>26</sup>, Pietro Giorgio Calò<sup>27</sup>, Filomena Cetani<sup>28</sup>, Luisella Cianferotti<sup>29</sup>, Sabrina Corbetta<sup>30,31</sup>, Maria Luisa De Rimini<sup>32</sup>, Alberto Falchetti<sup>35</sup>, Stefano Laureti<sup>33</sup>, Celestino Pio Lombardi<sup>34†</sup>, Bruno Madeo<sup>35</sup>, Claudio Marcocci<sup>36</sup>, Sandro Mazzaferro<sup>37</sup>, Vittorio Miele<sup>38</sup>, Salvatore Minisola<sup>39</sup>, Andrea Palermo<sup>40,41</sup>, Jessica Pepe<sup>9</sup>, Alfredo Scillitani<sup>42</sup>, Franco Grimaldi<sup>43</sup>, Renato Cozzi<sup>5,44</sup>, Roberto Attanasio<sup>45</sup>

<sup>1</sup>High School of Economy and Management of Health Systems, Catholic University of Sacred Heart, Rome - Italy; <sup>2</sup>Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia - Italy; <sup>3</sup>Endocrinology Unit, Azienda Sanitaria-Universitaria Friuli Centrale, P.O. Santa Maria della Misericordia, Udine - Italy; <sup>4</sup>Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Ospedale Santa Croce and Carle Hospital, Cuneo - Italy; <sup>5</sup>Endocrinology Department, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milan - Italy; <sup>6</sup>Department of Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan - Italy; <sup>7</sup>Endocrine Surgery Unit, General Oncologic and Mini-invasive Surgery Department, ASST Grande Ospedale Metropolitano di Niguarda, Milan - Italy; <sup>8</sup>Department of Radiology, AOU delle Marche, Ancona - Italy; <sup>9</sup>Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza University of Rome, Rome - Italy; <sup>10</sup>Endocrinology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan - Italy; <sup>11</sup>Clinica Medica 1, Department of Medicine, University of Padova, Padova - Italy; <sup>12</sup>Endocrine Surgery Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, University of Padova, Padova - Italy; <sup>13</sup>Department of Surgical, Medical, and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University Pisa, Pisa - Italy; <sup>14</sup>Department of Endocrine and Ultrasound-Guided Surgery, Ospedale del Mare, Naples - Italy; <sup>15</sup>Nuclear Medicine, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia - Italy; <sup>16</sup>Division of Endocrinology and Diabetes Prevention and Care, IRCCS AOU di Bologna, Bologna - Italy; <sup>17</sup>Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna - Italy; <sup>18</sup>Department of Epidemiology, Lazio Region Health Service, ASL Roma 1, Rome - Italy; <sup>19</sup>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento, Trento - Italy; <sup>20</sup>Endocrinology Unit, Department of Translational Medicine and Surgery, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome - Italy; <sup>21</sup>Endocrinology, ULSS6 Euganea, Padova - Italy; <sup>22</sup>Endocrinology, Ospedale Regina Apostolorum, Lifenet Health Group, Albano Laziale (RM) - Italy; <sup>23</sup>Ministry of Interior - Department of Firefighters, Public Rescue and Civil Defense, Rome; <sup>24</sup>Department of Human Sciences and Promotion of the Quality of Life, San Raffaele Roma Open University, Rome - Italy; <sup>25</sup>Endocrinology, ASL Novara, Novara - Italy; <sup>26</sup>UOSD Endocrinology, ASL Roma 1, Rome - Italy; <sup>27</sup>SIUEC Past President, Department of Surgical Sciences, University of Cagliari, Cagliari - Italy; <sup>28</sup>Endocrine Unit 2, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa - Italy; <sup>29</sup>Department of Experimental, Clinical and Biomedical Sciences, University of Florence; Bone Metabolic Diseases Unit, AOU Careggi, Florence - Italy; <sup>30</sup>Bone Metabolism and Diabetes, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan - Italy; <sup>31</sup>Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Milan - Italy; <sup>32</sup>AIMN President, Nuclear Medicine Unit, AORN Ospedali dei Colli, Naples - Italy; <sup>33</sup>General Practitioner, USL Umbria 1, Magione (Perugia) - Italy; <sup>34</sup>Endocrine Surgery, Ospedale Gemelli, Rome - Italy; <sup>35</sup>Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena - Italy; <sup>36</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa - Italy; <sup>37</sup>Nephrology Unit at Policlinico Umberto I Hospital and Department of Translation and Precision Medicine, Sapienza University of Rome - Italy; <sup>38</sup>Department of Emergency Radiology, Careggi University Hospital, Florence - Italy; <sup>39</sup>Department of Clinical, Internal, Anesthesiological and Cardiovascular Sciences, Sapienza University of Rome, Rome - Italy; <sup>40</sup>Unit of Endocrinology and Diabetes, Campus Bio-Medico University, Rome - Italy; <sup>41</sup>Unit of Metabolic Bone and Thyroid Disorders, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome - Italy; <sup>42</sup>Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG) - Italy; <sup>43</sup>Italian Association of Clinical Endocrinologists past President, Udine - Italy; <sup>44</sup>Italian Association of Clinical Endocrinologists past President, Milan - Italy; <sup>45</sup>Italian Association of Clinical Endocrinologists Scientific Committee, Milan - Italy

<sup>†</sup>deceased

Received: March 14, 2025

Accepted: July 11, 2025

Published online: July 25, 2025

This article includes supplementary material

Corresponding author:

Ilaria Valentini

email: [ilaria.valentini@unicatt.it](mailto:ilaria.valentini@unicatt.it)



## ABSTRACT

**Introduction:** Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder, primarily caused by single adenomas or multiglandular disease. This study evaluates the economic impact of different PHPT treatment approaches from both the Italian National Health Service and societal perspectives.

**Methods:** A micro-costing approach was used to estimate the costs of surgical and non-surgical treatments. Data were gathered through a survey among panel members responsible for the Italian PHPT treatment guidelines, ensuring alignment with national clinical practice. The survey examined various cost components, including diagnostic tests, pre-hospitalization assessments, surgery duration, drug use, healthcare professionals involved, disposable materials, and follow-up care requirements.

**Results:** The total cost for PHPT diagnosis and comorbidity assessment is € 887.96. Parathyroidectomy (PTX) costs € 4,588.00. Non-surgical alternatives, including pharmacological treatment (€ 953.34 annually) and active surveillance (€ 197.42 annually), result in cumulative 30-year costs of € 28,590 and € 5,910, respectively. Since PTX is typically performed at age 55, pharmacological treatment over 30 years incurs an additional € 22,876 per patient compared to surgery.

**Conclusions:** Despite its higher upfront cost, PTX demonstrated long-term cost efficiency due to the relatively low rates of follow-up complications and the absence of recurring annual costs associated with conservative strategies.

**Keywords:** Guidelines, Micro-Costing Analysis, Parathyroidectomy, Primary hyperparathyroidism

## Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most frequent endocrine disorder and the leading cause of hypercalcemia in outpatient settings (1). An adenoma causes PHPT in 85% of instances, with multiglandular disease being linked to the remainder cases (2). 90–95% of individuals have the primarily sporadic condition (1).

The disease is associated with an annual incidence of 20 cases per 100,000 people and a prevalence in the general population ranging between 0.1%–0.4% (3,4).

The inclusion of serum calcium determination in multi-channel automated assays and the increasing diffusion of the screening for osteoporosis resulted in the frequent finding of mild and asymptomatic conditions (3,4).

Two primary clinical presentations of the disease are now recognized:

- *Symptomatic PHPT*, associated with clinically overt complications involving bone and kidney.
- *Asymptomatic PHPT*, diagnosed via routine blood tests without evident clinical symptoms. This category can be further divided into complicated and uncomplicated forms, depending on the presence or absence of subclinical target organ involvement.

Furthermore, the condition of normocalcemic PHPT was recently described but this clinical entity and its management are still matters of debate (5,6).

The diagnosis of PHPT is based on the presence of hypercalcemia alongside inappropriately elevated levels of parathyroid hormone (PTH) (7,8). This requires the exclusion of confounding factors such as pharmacological treatments (7) and familial hypocalciuric hypercalcemia (9).

After a conclusive biochemical diagnosis of PHPT, imaging procedures should be employed for the localization of the affected parathyroid gland(s). Ultrasound scan of the neck

and parathyroid scintigraphy are the first-line imaging procedures (10–13).

Parathyroidectomy (PTX) is the only definitive treatment for PHPT (14), offering a cure in 96% of uniglandular cases when performed in high-volume centers (>40 PTX/year) by experienced surgeons (15,16).

Surgical complication rate is low in high-volume centers (1–3%) (17). At present surgical interventions are planned based on pre-operative imaging findings and coupled with the use of intra-operative PTH assay (ioPTH).

While the complication rate is low (1–3%), surgical success is influenced by preoperative imaging and ioPTH, which confirms gland removal by demonstrating a rapid drop in PTH levels (18). Postoperatively, serum calcium and PTH levels are monitored to guide supplementation of calcium and calcitriol and assess surgical outcomes, with long-term relapse rates below 5% over 10 years (19).

Beyond surgical treatment, medical management options for PHPT with different efficacy and mechanisms of action include Cinacalcet, bisphosphonates, and denosumab. Cinacalcet effectively reduces serum calcium levels (20,21), whereas bisphosphonates and denosumab improve bone mineral density (BMD) without affecting calcium or PTH levels (16,22,23).

The benefits of successful PTX have been largely demonstrated at bone (16,24,25), and renal levels (26,27). On the contrary, disease progression is reported in the majority of PHPT patients who are followed-up without surgery (28–31).

Vitamin D deficiency is a recognized risk factor for post-operative complications such as hungry bone syndrome and requires correction when identified (32,33).

## Objective

This study aims to evaluate the economic implications of three different management strategies for PHPT: surgical, pharmacological, and observational. The analysis conducted

from both the Italian National Health Service (NHS) and societal perspectives, seeks to estimate the annual economic burden of PHPT and provide actionable recommendations to optimize its management within the Italian healthcare system.

## Methods

The economic evaluation was conducted using a micro-costing approach (34–38) for the economic valorization of the alternatives considered, which allows for the identification of cost drivers and enables the estimation of the total cost of each intervention by quantifying individual resource items.

The developed micro-costing framework outlined below was based on standard methods of cost gathering and previous examples of micro-costing (34–38). Micro-costing is a valuation method commonly used in health economics, focusing on evaluating individual services or specific interventions over a period. The primary aim of this approach is to achieve precise measurements of costs and benefits related to the provision of healthcare services (34). It accomplishes this by considering both fixed and variable costs associated with care, considering local prices and the specific institutional setup 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, it considers factors such as patient time spent, opportunity costs associated with family members' time, and other unobserved costs (34). 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 and benefits of healthcare interventions, enabling informed decision-making and resource allocation in the healthcare sector (34). Moreover, micro-costing allows for the assessment of the potential organizational impact and the specific resources involved and allocated.

The micro-costing process involves the realization of the following phases. The first phases is the *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 full cost of such sub-activities to be estimated.

The second step of micro-costing analysis is the *Costs' measurement*, involving the identification of cost of each resources identified for the provision of the treatments under analysis. The analysis considered the NHS and societal perspectives. A partial assessment of the social impact of the treatment was included, specifically limited on productivity losses related to the absence of patients and their carers from work.

To determine the cost of these resources, various sources were consulted, including the Tariff of Specialist Outpatient Service (39), AIFA transparency lists (40), 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 (see Table S1). Additionally, the ex-factory prices of the active ingredients used in the treatments were extracted from the AIFA transparency lists (see Table S2). Inpatient services' costs were estimated through the results obtained in the survey using healthcare professionals' hourly costs extrapolated from Agency for the Negotiating Representation of Public Administrations (ARAN) (41) (see Table S3).

Table S4 reports the acquisition cost of resources required for performing PTX.

In order to valorize the time dedicated by healthcare professionals to the provision of services under analysis and the productivity loss of patients/caregivers, reference was made to the ARAN (41) and the Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019 Report (42) (See Table S5).

The last step is the *Results' valorization*, where the monetary values are attributed to the corresponding cost drivers, allowing the full value of each action carried out and of the supply process to be determined.

Results are expressed in terms of yearly total cost for each management strategy, with a focus on the resource differential between pharmacological and surgical alternatives.

Deterministic analyses were performed to explore the level of uncertainty in the parameters extracted from the survey.

The one-way sensitivity analysis (OWSA) varied each parameter individually between the upper and lower bounds of confidence intervals within pre-specified probabilistic distributions assigned to each parameter. Where the standard error was unavailable to calculate upper and lower confidence intervals, this was assumed to be  $\pm 20\%$  of the mean value. A tornado diagram was developed to illustrate the level of uncertainty considering the full cost of the framework at start and of the three strategies based on the upper and lower bounds.

## Survey

The analysis used estimates derived from the clinicians' current experience as data sources.

A survey was conducted among the members of the guidelines (GL) panel to reconstruct a scenario consistent with the Italian clinical practice for the treatment of PHPT. The panel, consisting of 10 clinicians from different Italian regions, was composed following the principles of multiprofessionalism and multidisciplinary. The survey was conducted using structured forms, which were completed independently by each panel member. The purpose of this survey was to investigate the parameters involved in the implementation of the therapeutic strategies being assessed.

PTX and alternative pharmacologic treatments – cinacalcet, bisphosphonates, denosumab, and thiazides – were evaluated. As to PTX, the survey investigated the number and type of diagnostic tests and visits provided in the pre-hospitalization phase, the total duration of the operation, the drugs and their average doses used during the operation, the number and types of professionals involved as well as the type and quantity of the employed disposable materials. 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. 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 share of patients who were actively employed and the percentage of those who required 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.

These data were obtained through the survey conducted among the clinical panel, who provided estimates based on their clinical experience and patient population. A collective discussion and consensus meeting with the Guidelines (LG) panel was held during the presentation and elaboration of the survey results. The data were then consolidated quantitatively: for each parameter, the mean value and range were used in the cost calculations.

## Results

The analysis revealed significant differences in the economic burden and resource consumption associated with the management of PHPT across the approaches investigated.

### Diagnosis

This step includes the necessary procedures to establish an accurate diagnosis and evaluate associated conditions, ensuring a robust basis for selecting the most appropriate therapeutic approach. The main complications of PHPT that were considered in this evaluation are bone involvement (with osteoporosis, fractures and brown tumors) and renal involvement (with nephrolithiasis, nephrocalcinosis and chronic kidney disease). The total cost of PHPT diagnostic phase and evaluation of comorbidities/complications is € 887.96 (Table 1) regardless of the subsequent therapeutic strategy.

**TABLE 1** - Costs of Framework at start

| Procedure                                                        | Cost (€) |
|------------------------------------------------------------------|----------|
| Procedures for the diagnosis of PHPT                             | € 561.15 |
| Procedures for the evaluation of comorbidities and complications | € 326.81 |
| Framework at start full cost                                     | € 887.96 |

### Parathyroidectomy

The total cost of PTX amounts to € 4,639.63, including operation expenses, follow-up care, and indirect costs such as productivity losses for the patient and caregiver (Table 2).

**TABLE 2** - Parathyroidectomy costs

| Parathyroidectomy costs                     |                                      |            |            |                   |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------|-------------------|
|                                             | Procedure                            |            |            |                   |
| Operation                                   | Pre-surgical treatments              | € 258.51   |            |                   |
|                                             | Procedures before hospitalization    | € 161.95   |            |                   |
|                                             | Drugs employed during surgery        | € 44.96    |            |                   |
|                                             | Disposables/devices                  | € 206.63   |            |                   |
|                                             | Procedures during surgery            | € 45.59    |            |                   |
|                                             | Health professionals                 | € 115.20   |            |                   |
|                                             | Operating room                       | € 193.82   |            |                   |
|                                             | Hospital stay                        | € 1329.62  |            |                   |
|                                             | Sub-total operation                  | € 2356.28  |            |                   |
|                                             |                                      | Cost (€)   | % of Cases | Weighted Cost (€) |
| Follow-up                                   | Standard follow-up                   | € 395.57   | 95.02%     | € 375.89          |
|                                             | Follow-up with acute complications   | € 1,546.40 | 2.54%      | € 32.79           |
|                                             | Follow-up with chronic complications | € 414.29   | 2.43%      | € 10.07           |
|                                             | Sub-total follow-up                  | € 418.75   |            |                   |
| Indirect costs                              | Patient                              | € 858.21   | 100%       | € 858.21          |
|                                             | Caregiver                            | € 858.21   | 7.78%      | € 66.80           |
|                                             | Sub-total indirect costs             | € 925.01   |            |                   |
| Parathyroidectomy full cost                 |                                      |            |            | € 3700.04         |
| Non-surgical strategies cost                |                                      |            |            |                   |
| Pharmacological                             |                                      |            |            |                   |
| Procedure                                   |                                      |            |            | Cost (€)          |
| Pharmacological therapy                     |                                      |            |            | € 755.92          |
| Monitoring the patient’s clinical condition |                                      |            |            | € 197.42          |
| Pharmacological therapy full cost           |                                      |            |            | € 953.34          |
| Observational strategy                      |                                      |            |            |                   |
| Procedure                                   |                                      |            |            | Cost (€)          |
| Monitoring the patient’s clinical condition |                                      |            |            | € 197.42          |

In particular, operation costs account for the largest share, representing 63.27% (€ 2,356.28) of the total cost. These include pre-surgical treatments, procedures before hospitalization, drugs and disposables used during surgery, the operating room, and the hospital stay; Follow-up costs represent 11.31% (€ 418.75) of the total and include standard follow-up for the majority of patients (95.02%), as well as follow-up for those with acute (2.54%) or chronic complications (2.43%) during the first years post-surgery; indirect costs contribute 25.00% (€ 925.01) to the total, reflecting productivity losses for patients and caregivers during and after the procedure.

### Pharmacological approaches

Regarding the resource consumption associated with the provision of non-surgical therapies, the analysis categorized the drivers related to these strategies into the following major cost classes: Pharmacological therapy and annual follow-up for monitoring the patient's clinical condition.

Regarding the resource consumption associated with pharmacological therapies, Table S19 presents the survey results in terms of average, minimum, and maximum dosages, as well as the percentage of use for each active ingredient. The analysis reveals that the overall utilization rate of pharmacological alternatives is 196.17%, indicating that patients are often prescribed more than one pharmacological therapy simultaneously. Among the therapies, cholecalciferol is associated with the highest utilization rate (81.70%), while cinacalcet accounts for the highest expenditure (mean: € 391.93; range: € 92.31–€ 1,277.11).

The average annual pharmacological expenditure for these therapies, considering the utilization rates of each active ingredient, amounts to € 755.92 (Table 2).

The analysis of non-surgical therapies also examined the annual frequency of specialist visits and diagnostic tests required to monitor the clinical condition of patients with PHPT undergoing pharmacological therapy or only observational strategy. When considering the overall cost of therapeutic strategies as alternatives to PTX, the total reaches € 953.34 per year, encompassing both drugs and follow-ups (Table 2).

For patients following an observational strategy, which primarily involves monitoring the clinical condition without active treatment, the annual cost in the absence of disease complications is € 197.42.

### Burden of hyperparathyroidism

Table 3 illustrates the economic burden of PHPT during the first year across three management strategies.

The baseline cost that is common to all approaches includes the procedures for the diagnosis of the disease and its complications and amounts to € 887.96. PTX emerges as the most expensive strategy during the first year, with a cost of € 3,700.04 for surgery, leading to a total first-year expense of € 4,588.00. In contrast, the pharmacological strategy incurs a lower first-year total of € 1,841.30, while the observational approach is the most economical at € 1,085.38.

**TABLE 3** - Burden of hyperparathyroidism during the first years for each strategy

|                              | PTX               | Pharmacological   | Observational     |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Framework at start full cost |                   | € 887.96          |                   |
| PTX                          | € 3,700.04        | —                 | —                 |
| Pharmacological strategy     | —                 | € 953.34          | —                 |
| Observational strategy       | —                 | —                 | € 197.42          |
| <b>Total</b>                 | <b>€ 4,588.00</b> | <b>€ 1,841.30</b> | <b>€ 1,085.38</b> |

The analysis also investigated the general recourse rate of the therapies under investigation (Table 4): PTX resulted the strategy associated to the highest recourse (76.11%), while pharmacologic treatments and active surveillance are employed less frequently with similar percentages of 11.44% and 12.44%, respectively.

**TABLE 4** - Distribution of patients among alternative treatments for PHPT

| Alternative treatments for PHPT                     | %      |
|-----------------------------------------------------|--------|
| Patients undergoing PTX                             | 76.11% |
| Patients treated only with pharmacologic treatments | 11.44% |
| Patients followed up with active surveillance       | 12.44% |

Considering the annual PHPT incidence of 20 cases per 100,000 individuals, corresponding to approximately 12,000 new annual cases in Italy (60 million population) (3,4) and weighting the total cost of treatments according to each recourse rate, the overall average cost of managing PHPT was estimated equal to € 56.4 million (see Table 5).

**TABLE 5** - Annual burden of PHPT

| Strategy                 | N             | Annual cost            |
|--------------------------|---------------|------------------------|
| PTX                      | 9,133         | € 52,185,962.00*       |
| Active surveillance      | 1,373         | € 1,486,107.70         |
| Pharmacologic treatments | 1,494         | € 2,750,902.00         |
| <b>Total</b>             | <b>12,000</b> | <b>€ 56,422,971.70</b> |

\* By applying the costs established by the NHS and accounting for the additional cost estimated for the first year for all complementary services, the cost of PTX amounts to € 5,714.00. This is calculated by subtracting the € 2,356 net cost of the procedure (as determined in Table 2) from the € 4,588.00 total cost for the first year and then adding the € 3,482 NHS reimbursement.

A detailed summary of the parameters derived from the survey conducted among members of the GL panel is provided in the Supplementary Materials. Tables S1 to S5 report the input data of analysis.

The calculations outlined in the supplementary material cover all steps involved in extrapolating the total cost of the First diagnosis (Table S6 S7), Surgical Strategies (Table S8S18) and Non-Surgical Treatments (Table S19S20). These calculations include estimates for the number and type of diagnostic tests and visits, the duration of surgical operations, the resources used during surgery (e.g., drugs, doses, materials, and personnel), as well as the average drug dosages and follow-up requirements for pharmacological and observational approaches. Additionally, weighted costs were computed to reflect the rates of recourse to each therapeutic alternative in clinical practice and the Italian annual economic burden of PHPT.

### Sensitivity Analysis

The OWSA results are shown in the tornado diagram (Figure 1) for each strategy.

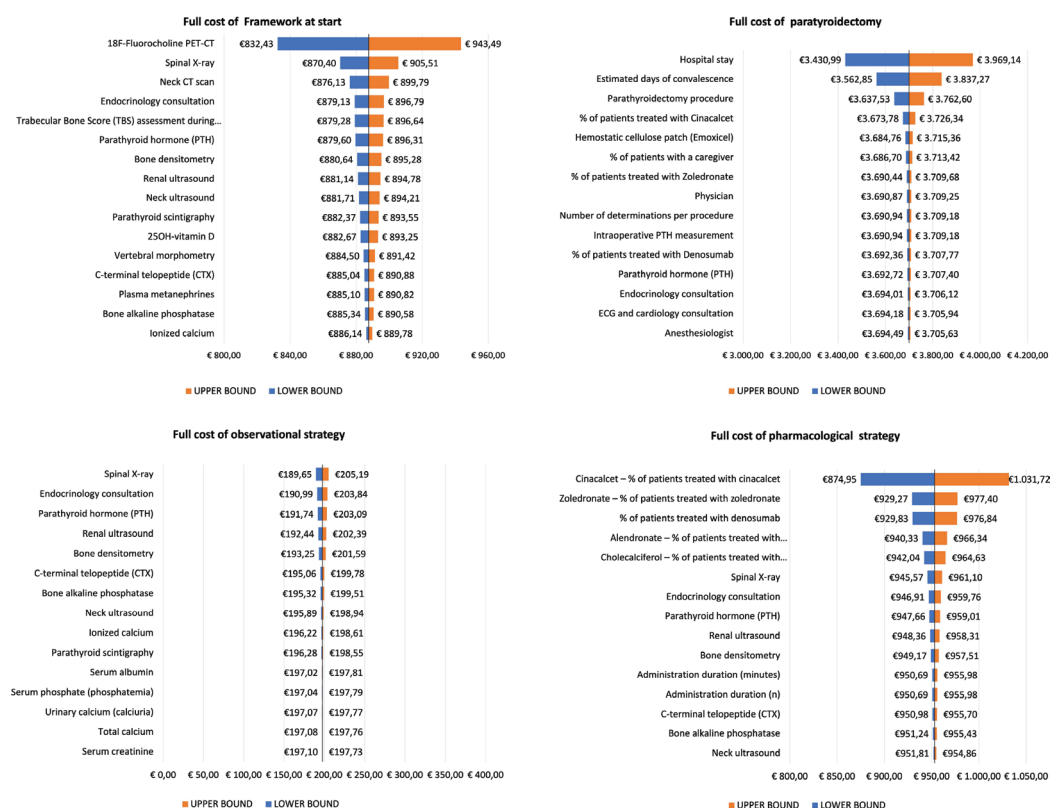


FIGURE 1 - Tornado diagrams.

Each strategy displays a distinct range of uncertainty: PTX exhibits the widest variability, particularly for hospital stay and postoperative recovery, suggesting a high degree of cost sensitivity to clinical and organizational parameters. The pharmacological strategy also shows moderate variability, especially linked to drug choice and treatment duration. In contrast, the observational and framework at start strategies are characterized by narrow uncertainty intervals, indicating more stable and predictable costs.

## Discussion

These findings highlight the significant economic burden of PHPT management based on the approaches considered in the analysis. This study provides an analysis of the economic implications associated with various management strategies for PHPT in Italy. By integrating clinical and economic data, the results offer valuable insights into the distribution of patients among therapeutic approaches, the cost drivers of treatment, and the overall economic burden of PHPT management.

PTX emerged as the dominant therapeutic strategy, utilized in 76.11% of cases. This reflects the role of PTX as the gold standard for PHPT treatment, offering a definitive cure in most cases, despite its higher upfront cost (€ 4,588.04 per case).

The annual cost of conservative strategies was estimated at € 197 for active surveillance and € 953 for pharmacologic treatments. However, these annual costs must be multiplied by the follow-up period, which often spans decades.

Assuming that surgery is performed at an average age of 55, a conservative estimate of the remaining time horizon is 30 years. (43) Based on an annual cost of €10 for managing chronic complications, the total cost over this period would amount to approximately €300. Combined with the initial cost of PTX (€ 5,714), the total cost for PTX and the management of complications would be approximately € 6,004.

In contrast, the cost of pharmacologic treatments over 30 years is € 28,590, while the cost of active surveillance is significantly lower (€ 5,910). These findings highlight that while pharmacologic treatments are less invasive, their cumulative cost over time far exceeds that of PTX. Importantly, surgical intervention is primarily recommended for patients with complications, making the comparison between PTX and pharmacologic strategies particularly relevant.

The overall economic burden of PHPT management in Italy amounts to € 56,422,971 annually, with surgical interventions accounting for the majority (€ 52,651,745). Although pharmacologic treatments and active surveillance contribute smaller shares, their cumulative costs become significant when considered over the long term.

The increased cost per patient of pharmacologic treatments over 30 years compared to surgical intervention is € 22,876 (delta between pharmacologic treatments cost (€ 28,590) and surgical intervention (€ 5,714), emphasizing the long-term economic efficiency of PTX for eligible patients with complications.

From an efficiency and resource optimization perspective, PTX remains the most competitive strategy for managing

PHPT in patients with symptomatic or complicated disease. The significant cost difference between PTX and pharmacologic treatments reinforces the recommendation of surgical intervention (€ 5,714 per person) as the preferred approach for eligible patients (with symptomatic or complicated disease). Active surveillance, while cost-effective (€ 5,910 over 30 years), is limited to patients with uncomplicated or asymptomatic PHPT, further emphasizing the need for tailored treatment approaches.

In this context, the use of a micro-costing approach proved particularly valuable not only in estimating direct treatment costs, but also in supporting the assessment of the potential organizational impact. It allowed for a more detailed understanding of the specific resources involved, such as personnel time, materials, and facility use, thus informing more effective planning and resource allocation strategies.

In Italy, the reimbursement for the medical activities performed in public health structures is established by regulatory authorities. For PTX (ICD9-CM 06.81 and 06.89) a maximum reimbursement of € 3,482.48 is recognized for ordinary hospitalization, but the costs related to long-term follow-up are not considered. By using the costs applied by the Italian NHS and considering the expected additional costs in the first year for the complementary services, it was possible to establish the total expenditure. The € 2,356 amount calculated for the net cost of the operation should be detracted from the € 4,639,62 total cost for the first year of management. Then, the € 3,482 sum of the NHS reimbursement should be added, bringing the total expense induced by the surgical strategy to € 5,714.

Limitations to a reliable calculation of cost estimates include several factors that introduce variability and uncertainty into the analysis. First, price fluctuations of surgical devices and disposables can significantly affect the overall costs of surgical interventions. Additionally, the risk and associated costs of surgical complications may be higher in real-world settings than reported in studies conducted by specialized centers following good clinical practice guidelines.

Personnel costs for surgical interventions are another area of potential underestimation, as they do not fully account for non-surgical times, including dressing and undressing, patient information and consent procedures, operating room cleaning, and patient monitoring during anesthesia weaning. These additional components may help explain why the DRG tariff is relatively higher compared with the cost for the procedure estimated in this study. Moreover, the analysis assumes that patients following surveillance or pharmacological strategies will adhere to these approaches throughout their lifetime, but drop-out rates could alter long-term costs.

Future price fluctuations of drugs introduce further uncertainty, potentially affecting the cost-effectiveness of pharmacological strategies. The analysis also does not account for the costs or potential savings associated with complications that may be prevented by surgical intervention, such as fractures or nephrolithiasis, with their burden of complications and disability, which could significantly impact the overall economic evaluation.

Finally, indirect costs for patients and caregivers were only considered for surgical strategies, though similar indirect

costs are likely associated with other management strategies due to time spent on visits, follow-ups, and hospitalizations for potential complications. Future research should focus on longitudinal studies to validate these findings and explore the cost-effectiveness of emerging therapeutic options, such as new calcimimetics or advanced surgical techniques.

## Conclusion

This study highlights the economic and clinical value of PTX as the gold standard for managing PHPT in Italy. While pharmacologic treatments and active surveillance have specific roles in selected patient populations, their cumulative costs over the long term underscore that these strategies do not optimize resource use relative to surgery for eligible patients. These findings provide actionable insights for policymakers and healthcare providers to optimize resource allocation and improve patient outcomes in PHPT management.

## Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors declare no potential conflict of interest to be disclosed.

**Financial support:** The present work was developed with no external financial support.

**Data Availability Statement:** Data sharing not applicable: All data generated or analyzed in this study are included in this published article and available as supplementary material.

## References

1. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66. [CrossRef PubMed](#)
2. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):887-905. [CrossRef PubMed](#)
3. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-2329. [CrossRef PubMed](#)
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-125. [CrossRef PubMed](#)
5. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):R33-R63. [CrossRef PubMed](#)
6. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):525-535. [CrossRef PubMed](#)
7. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-2314. [CrossRef PubMed](#)
8. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(5):577-593. [CrossRef PubMed](#)



9. Alberto F. Genetics of parathyroids disorders: overview. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):781-790. [CrossRef PubMed](#)
10. Cacciatore, G., Mastronardi, M., Paiano, L. et al. How has the diagnostic approach to parathyroid localization techniques evolved in the past decade? Insights from a single-center experience. *Updates Surg* 77, 389–399 (2025). [CrossRef](#)
11. Ha TK, Kim DW, Jung SJ. Ultrasound detection of normal parathyroid glands: a preliminary study. *Radiol Med.* 2017; 122(11):866-870. [CrossRef PubMed](#)
12. Lee HJ. Diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism. *J Korean Med Assoc.* 2023;66(3):191-197. [CrossRef](#)
13. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;12:760419. [CrossRef PubMed](#)
14. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, et al. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2373-2390. [CrossRef PubMed](#)
15. Rajan S, Gracie D, Aspinall S. Does Surgeon Volume Impact Morbidity Following Parathyroidectomy? A Study of 16,140 Parathyroidectomies from the UK Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS) Database. *World J Surg.* 2023;47(5):1221-1230. [CrossRef PubMed](#)
16. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, et al. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2351-2372. [CrossRef PubMed](#)
17. Rosato L, Raffaelli M, Bellantone R, et al. *Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in parathyroid surgery: II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB).* *J Endocrinol Invest.* 2014 Feb;37(2):149-65. [CrossRef PubMed](#)
18. Rosato L, Raffaelli M, Bellantone R, et al. Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in parathyroid surgery: II Consensus Conference of the Italian Association of Endocrine Surgery Units (U.E.C. CLUB). *J Endocrinol Invest.* 2014;37(2):149-165. [CrossRef PubMed](#)
19. Hedbäck G, Odén A. Recurrence of hyperparathyroidism; a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(4):413-421. [CrossRef PubMed](#)
20. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(7):530-538. [CrossRef PubMed](#)
21. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: systematic review and meta regression. *Endocr Connect.* 2020;9(7):724-735. [CrossRef PubMed](#)
22. Leere JS, Karmisholt J, Robaczek M, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):407-417. [CrossRef PubMed](#)
23. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2001;16(1):113-119. [CrossRef PubMed](#)
24. Joseph M, Simon S, Elangovan I, et al. Is a single regimen of two injections of recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH) adequate for both diagnosis and therapy with I-131? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(S2):198-311. [CrossRef](#)
25. Miguel GA, Carranza FH, Rodríguez JCR, et al. Trabecular Bone Score, Bone Mineral Density and Bone Markers in Patients with Primary Hyperparathyroidism 2 Years After Parathyroidectomy. *Horm Metab Res.* 2019;51(3):186-190. [CrossRef PubMed](#)
26. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3069-3073. [CrossRef PubMed](#)
27. Matzen J, Bislev LS, Sikjær T, et al. The effect of parathyroidectomy compared to non-surgical surveillance on kidney function in primary hyperparathyroidism: a nationwide historic cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):14. [CrossRef PubMed](#)
28. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462-3470. [CrossRef PubMed](#)
29. Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of Fracture Among Older Adults With Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):10-18. [CrossRef PubMed](#)
30. Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000;321(7261):598-602. [CrossRef PubMed](#)
31. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):169-176. [CrossRef PubMed](#)
32. Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond).* 1987;73(6):659-664. [CrossRef PubMed](#)
33. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(6):797-803. [CrossRef PubMed](#)
34. Drummond MF, Sculpher M, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. Oxford University Press; 2015.
35. Edwards RT, Cèilleachair 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](#)
36. 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](#)
37. Morris S, Devlin N, Parkin D. Economic Analysis in Health Care. In: 2007. [Online](#) (Accessed March 2025)
38. 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](#)
39. Ministero della Salute. Tariffario Delle Prestazioni Di Assistenza Ambulatoriale.; 2017. [Online](#) (Accessed March 2025)
40. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). *Elenco Dei Farmaci Di Fascia A e H per Principio Attivo.*; 2024. [Online](#) (Accessed March 2025)
41. ARAN. Retribuzioni medie PA per macrovoce (2021). 2022. [Online](#) (Accessed March 2025)
42. Pricing J. All About Rewards – Salary Outlook. L'analisi Del Mercato Retributivo Italiano – Dati Aggiornati al Secondo Semestre 2018; 2019. [Online](#) (Accessed March 2025)
43. Istituto Italiano di Statistica (Istat). Tabelle di Mortalità italia 2023. [Online](#) (Accessed March 2025)

# Paving the road for a successful EU HTA Reform implementation

Hans Severens<sup>1</sup>, Andrew Dillon<sup>2</sup>, Francois Meyer<sup>3</sup>, Claudio Jommi<sup>4,5</sup>, Lipska Iga<sup>6</sup>, Pier Luigi Canonico<sup>7</sup>, Oriol Solà-Morales<sup>8,9</sup>, Herbert Altmann<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Independent scientific and strategic Advisor HTA /HEOR, Venray - Netherlands

<sup>2</sup>Independent Advisor, London - UK

<sup>3</sup>Independent Advisor, Paris - France

<sup>4</sup>Professor of Management at the Department of Pharmaceutical Sciences, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>5</sup>Member of the Programme Board and Scientific Committee of the Master of Discipline Regolatorie e Market Access in Ambito Farmaceutico e Biotecnologico

<sup>6</sup>Chairwoman of the Board, Health Policy Institute Poland, Warsaw - Poland

<sup>7</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Università Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>8</sup>Chairman of the Board and CEO, Fundació HiTT, Barcelona - Spain

<sup>9</sup>Department of Basic Sciences, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona - Spain

<sup>10</sup>VP Market Access & Healthcare Consulting Europe, Cencora, Munich - Germany

## ABSTRACT

The article explores the challenges and opportunities presented by the implementation of the EU Health Technology Assessment Regulation (EU HTAR). It highlights the varying degrees of readiness among Member States (MSs) and the perceived concerns regarding loss of sovereignty. The discussion emphasizes the importance of national preparedness, reducing bureaucratic inefficiencies, and fostering transparent communication among stakeholders. The article also underlines the critical role of Joint Scientific Consultation (JSC) in optimizing regulatory and HTA processes, advocating for an expansion of JSC slots and selection criteria. Moreover, it calls for greater involvement of clinicians and patient advocacy organizations to enhance trust and facilitate effective implementation. Ultimately, the article argues that strengthening collaboration, optimizing regulatory pathways, and ensuring comprehensive stakeholder engagement are key to realizing the full potential of the EU HTAR and improving patient access to innovative medicines across Europe.

**Keywords:** HTA, EU HTA Regulation, Implementation Policy

## Introduction

In May 2024 the ETTHICS think tank (European Think Tank on Health Innovation and Competitiveness for Sustainability) was put in place to discuss equitable access to new medicines by reflecting on the EU's common problems and proposing some ways forward. The initial objective of ETTHICS was steering, facilitating, and coordinating a think tank for selected healthcare systems topics to contribute to a better understanding of the dynamics and their impact in Europe, and initially focused on the EU HTA Regulation that came into effect in January 2025 as a way to improve access to medicines

in Europe (1). This regulation is different in many aspects from other EU regulations, mainly because it's a federated process coordinated and not led by the European Commission. In the current context, we believe it is an opportunity for the progress of the healthcare industry and the EU overall.

Continuing their series of meetings, ETTHIC members convened in Barcelona in November 2024 to review developments that had occurred since their previous meeting in May 2024 and to discuss the approaches being taken by member states to the implementation of the EU HTA regulation. Former HTA (Health Technology Assessment) people with extensive policy exposure in their home countries were asked to join the group bi-annually to provide reflection and opinion on the latest developments in healthcare and drug policies.

In the past ETTHIC has advocated that the implementation of the EU HTA reform legislation (1,2) will require significant effort at different levels: pan-EU legislation and the national policy level, the development of methodologies, transparent communication, trust-building and effective support between member states, to mention but a few.

**Received:** February 19, 2025

**Accepted:** June 5, 2025

**Published online:** August 29, 2025

**Corresponding author:**

Oriol Solà-Morales

email: [osola@fhitt.org](mailto:osola@fhitt.org)



Well aware that the EU HTAR has a learning curve, we focussed the discussion on two elements: (a) progress at the national level and (b) addressing implementation success.

### (a) *Member States (MS) national preparedness*

When looking at the recent national developments we focused on countries represented by the think tank members.

**Italy** is still in a transition phase currently implementing a redesigned AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco – Italian Medicines Agency) organization and procedures, where the JCA (Joint Clinical Assessment) process needs to be integrated. As per the public declarations prior to the meeting, there is a strong intention of the new AIFA to support the pan-EU processes and to include the resulting JCA report in the local HTA assessment. A non-binding opinion on the JCA has been listed among the activities of the new Scientific and Economic Committee (CSE) by the relevant regulation. The CSE (3) is the new committee supporting AIFA in the scientific and economic assessment of new medicines. After the meeting (on the 28th of April 2025) a Working Group was established in AIFA to manage the EU HTA Regulation. The group is made up of 8 members and a coordinator coming from AIFA's staff; The group will mainly participate in the JCA process (supporting the PICO scoping phase, the JCA Subgroup -or directly joining the JCA Subgroup), acting as assessor and co-assessor for the procedures assigned to AIFA and supporting the CSE (the JSC -Joint Scientific Consultation-, acting as assessor / co-assessor or as ad hoc representative in the JSC Subgroup) (4). However, the Innovativeness and Price and Reimbursement (P&R) Dossier has not been updated so far to incorporate the JCA. Also, it will be necessary to increase resources on a country level to support EU HTAR requirements, as it was stated by the new AIFA's President (5), who expressed concern that new resources have not been foreseen by Italy's 2025 Financial Law.

**Poland**, one of the biggest CEE countries could benefit from the JCA implementation in terms of faster and broader approval, although there is still some internal resistance; a few key positions have been onboarded to the JCA process but there is still some perception that not enough capacity may be in the system overall to support the pan-EU processes. AOTMiT ([Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji](#) or [Agency for Health Technology Assessment and Tariff System](#)), the Polish HTA body and relevant stakeholder, has joined the Heads of HTA Agencies Group (HAG) in what seems an approach to EU.

**Spain** is an example of a country that has done major legal reforms locally and is committed to being strongly involved in the process even if the details of how the reform is going to be grounded are still missing. While there is less concern about leveraging the JCA report within the local HTA assessment process, it will be necessary to allocate the resources required to support the JCA and JSC processes on a European level. As the national scaffolding has been reinforced, the details of the methodologies and processes that will be used are still to be defined, so although in principle it is a good opportunity, there are a lot of expectations on how the details will pan out (and there is where the interpretation and implementation difficulties may reside).

On a more proactive side, **The Netherlands** has been already very concrete, and appointed ZIN (Zorginstituut Nederland –The National Health Care Institute) to oversee the evaluation process at least till 2030. The government has provided some extra funds and with that secured, has stayed deeply involved in the JCA production and the EU discussions. As a consequence of its new role, ZIN should become a relevant stakeholder not only in developing the methods but also in driving the design and governance of the new EU HTAR; we anticipate ZIN taking an important role in monitoring the implementation of the EU HTAR and evaluating potential improvement areas already in the early phase for Advanced Therapies and Medicinal Products (ATMPs) and Oncology Medicinal Products (OMPs).

Both **France** and **Germany**, who led the development of the EU HTAR and have made most of the necessary reforms to adapt their internal process while preserving their building blocks, seem well-prepared. G-BA (Gemeinsamen Bundes-Ausschuss or Federal Joint Committee) and HAS (Haute Autorité de la Santé or High Health Authority) both acknowledged that a major challenge of the reform will be to keep PICO (6) requirements for the JCA assessment manageable. This is something which was underlined by industry associations, including EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), EUCOPE (European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs), and ARM (Alliance for Regenerative Medicine) and is seen as one of the biggest uncertainties for HTDs (Health Technology Developers) in their effort to prove the HTA value of their innovative medicinal solutions. The resources committed by these two countries have not significantly changed.

We want to refer to and learn from the UK as an example of a country that was recently a member of the EU regulatory system but which now has to engage with the global life sciences industry on its own. Its experience in this regard may offer important lessons on how to remain attractive to HTDs. The decision by the UK to leave the European Union in 2016 and the subsequent departure from most EU institutions in 2020 has led to changes in the approach to the regulation and adoption of new health technologies. The immediate concern was to ensure that the UK maintained access to new treatments given the small size of its market relative to the purchasing power of the EU, by creating a nimble and flexible regulatory environment.

The UK's medicines and devices regulator (MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) introduced new routes for fast-tracking the approval of medicines, such as the Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP) (7) to support innovation and accelerate patient access to breakthrough treatments. It also established mutual recognition agreements and collaborations with international regulators.

In 2021 MHRA revised its regulatory framework for clinical trials to align with UK-specific requirements and updated its guidance for medical device manufacturers to reflect the new UK Conformity Assessed (UKCA) mark, replacing the EU's CE mark. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) has also leaned into the effort to present the UK as an attractive place to introduce new health technologies.

Its ambition is to increase the number and speed of its technology appraisals and to expand its capacity for evaluating MedTech and digital products. As well as collaborating with the MHRA on accelerating the evaluation of new technologies with innovative potential, NICE introduced what it calls a proportionate approach to technology appraisal in 2022 and revised its methods to support rapid access to new treatments, particularly in areas of unmet medical need. Additionally, NICE has increased its focus on engaging with global HTA bodies, to exchange ideas and experience in a bid to remain a leader in HTA.

Overall, some countries have positively incorporated as much as possible of the new legislation into their local procedures whilst others are not yet fully prepared and still engaged in some internal debates about how to best comply with the requirements of the new EU HTAR. The UK's experience of implementing significant local reforms in the UK will be worth watching both as a potential 'competitor' for the first market launch and to stay alert for any industry-friendly approaches that might be transferable to the EU.

As a think tank, we are aware that the slow and sometimes uncertain preparation for the implementation of the reform was also a consequence of the 'loss-of-control' perception from some MSs and the lack of European resources to implement the new regulation. In terms of policy, this is not a minor issue. It reinforces the need to build trust between MSs and the need for effective support between them (i.e., resourcing, best practice sharing, identification of improvement areas, etc.). At the same time, it will be necessary to build a strong bottom-up support mechanism locally (albeit informal) in parallel to the HTACG (HTA Coordinating Group) managed top-down implementation of JCA and JSC.

Sovereignty is frequently flagged as a policy and political problem in several MSs, although the legislation was carefully crafted to protect national authorities with the reimbursement decision and leaving the more technical part where economies of scale could be sought at an EU level.

However, from our point of view, the fear of disempowerment may be misplaced, as local processes appraising the relative clinical value as well as assessing non-clinical domains and managing pricing are retained MS level. Still, existing concerns could be eliminated by the fruitful participation of MSs in the PICO assessment scoping phase, where MSs have a 'one shot' opportunity to intervene. Alternatively, we would advocate for the establishment of formal and informal collaboration networks within the HTA and evaluation teams, steered by the Coordinating Group and the HTA Secretariat, creating transparency and a robust local infrastructure that could both support the evaluations (JCA & JSC) and efficiently implement the reforms locally. In fact, HTA evaluation teams will have to work together and constitute a network while producing JCA and conducting JSC. So existing concerns may be tempered while gaining experience in the production and use of JCAs and the conduct of JSC.

#### **(b) EU HTAR implementation (and its success):**

What will success look like? Our second think tank topic was about the definition of "implementation success". Many (8) have advocated the need to define easy-to-measure KPIs

(Key Performance Indicators) to follow up with the implementation of the reform and learn quickly about areas for improvements and prepare for corrective actions; the EU HTA Secretariat has defined some landmarks at which the implementation should be revisited (9). The first official feedback collection has been announced for 2028, broadening the EU HTAR for Orphan Drugs in addition to ATMPs and OMPs, before extending to all medicinal products in 2030. We acknowledge these EC efforts constantly collecting feedback from healthcare system stakeholders, monitoring the efficiency of the reform, and the achievement of reform objectives. However, we are convinced that there are at least two major topics that should be addressed immediately from a policy and implementation perspective.

First, the fast, traceable, and visible reduction of bureaucracy will generate meaningful benefits for the wider community. From the beginning, MSs should very much leverage the efficiencies available as a result of the pan-EU processes, in their local procedures – most importantly the JCA report. Local HTA authorities will play an important role in identifying and eliminating non-value-generating process steps while accelerating the local processes for bringing innovative medicines to their patients.

The second important topic is fast and transparent communication among all healthcare system stakeholders, especially between MSs but also fostering better communication within the Stakeholder Network. Participants should actively share learnings and best practices, but also improvement opportunities by proposing changes leading to removing inefficiencies embedded in the new reforms. Such efforts will harmonize and increase the quality of results across Europe. We are convinced, that this will create a positive narrative of success built on individual and shared positive experiences.

In our opinion, clinical societies will be an important partners in this endeavor. We have advocated in the past that they may not perceive themselves as part of this process, which detaches them from the successful implementation of the reforms potentially frustrating the faster introduction of new medical solutions for patients. This is inconsistent with the important role clinicians play in the development phase of new drugs and devices. Their experiences and insights, complemented by patient insights on health-related quality of life are currently leveraged by many HTDs R&D departments but also by authorities and payers. Importantly they will be needed as clinical experts during the JSC and JCA process. Therefore, their direct (following ZIN's approach) or indirect (better awareness) participation in the implementation of the new EU HTA processes is a requirement, and not enough effort has been put into engaging with them.

We should not underestimate the increasing power of patients and patient associations who increasingly participate in the trial design process and in the valuation of the appraisal and implementation of new technologies. The involvement of pan-EU associations will become critical as their advice is increasingly sought, and they are likely to be a key partner by MS in evaluating the new approvals in the national phases.

Finally, success will be achieved when at the end of the JCA process a high-quality, decision-relevant JCA dossier is

produced and effectively incorporated into the national HTA assessments. It is our expectation, that EMA and the HTACG will collaborate closely to ensure the efficiency of the new process and support HTDs in their effort to generate the requested evidence for innovative medicinal products.

In this context, the think tank strongly agreed that there is a major role for JSC (Joint Scientific Consultation) as a cornerstone of the EU HTAR. The more that HTDs are able to collect high-quality and decision context relevant advice from a JSC, the closer the development of evidence will align with the needs of EMA and HTA. Such input will result in appropriate clinical trial designs generating meaningful evidence for regulatory and HTA requirements, and help build trust among MS.

Unfortunately, the EU Secretariat has provided only a very limited number of JSC slots and the announced qualification criteria seem quite restrictive as well. We very much recommend increasing the number of JSC slots as well as opening wider selection criteria and with that allowing a larger number of HTDs to collect joint feedback at an earlier development stage of their innovative medicine. A potential solution for such expansion could be applying fee-for-service contracts (as for EMA or FDA) -with the appropriate waivers- so that more capacity is built within the HTA system.

## Conclusion

After an intense discussion about (a) Member States national preparedness and (b) EU HTAR implementation success, based on experiences of think tank members of a small number of EU countries, we concluded that there is still a considerable difference between the 27 MSs about how they are embracing the new EU HTA regulation, and we foresee the risk of not achieving the initial EC objectives: to reduce bureaucracy, improve efficiency, increase the quality of HTA assessments and generate equal access to innovative medicines across EU faster.

Netherlands and Poland give a clear picture of the global situation at the EU level: the readiness for the EU-HTA regulations varies to a great extent.

For the successful implementation of the reform, all the different stakeholders need to be better empowered, preferably on a pan-EU level to pursue the implementation of the EU HTAR, and at the same time they need to confirm their commitment to take such responsibility.

We should not neglect the important role that patient advocacy and clinician organizations/scientific societies will play in this new reform. Although PICOs and the JCA process

seem to be the main focus, the development of a strong JSC also needs full support, making it an insightful feedback platform widely accepted and leveraged. In our opinion, this will help reduce (improve) the failure rate of HTDs pipeline products, which is a burden on health systems and companies.

## Disclosures

**Conflict of interest:** None of the participants declares any conflict of interest. CJ, FM, HS, IL, PL-C received participation fees for attending the meeting.

**Financial support:** The meeting was organized and sponsored by CENCORA and Fundació HITT.

**Authors contributions:** All authors contributed equally and made contributions to the initial version of the manuscript and the final version.

**Data availability statement:** No data were used in this manuscript.

## References

1. European Commission. Implementation of the Regulation on health technology assessment. 2025. [Online](#) (Accessed February 2025)
2. Lipska I, Meyer F, Canonico PL, Altman H, Solà-Morales O. What is needed to successfully implement the EU HTA Regulation enabling broad patient access in Europe. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2025;12(1):7-8. [CrossRef PubMed](#)
3. AIFA. CSE Rules of procedure. [Online](#) (Accessed February 2025)
4. AIFA. Determina del Direttore Tecnico Scientifico 38/2025, [Online](#) (Accessed July 2025)
5. AIFA. Nisticò (AIFA). "Per velocizzare l'accesso ai farmaci potenziare e qualificare gli organici dell'Agenzia". [Online](#) (Accessed February 2025)
6. Lichtenstein AH, Yetley EA, Lau J. Table 3, Example of the PICO method of formulating a systematic review question1. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009. [Online](#) (Accessed February 2025)
7. GOV.UK. 2025. Innovative Licensing and Access Pathway (ILAP). [Online](#) (Accessed February 2025)
8. Van Haesendonck L, Ruof J, Desmet T, et al. The role of stakeholder involvement in the evolving EU HTA process: insights generated through the European Access Academy's multi-stakeholder pre-convention questionnaire. *J Mark Access Health Policy.* 2023;11(1):2217543. [CrossRef PubMed](#)
9. European Union. Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU (Text with EEA relevance). 2021. [Online](#) (Accessed February 2025)

# RWE in oncologia: uso dei database per identificare i sottotipi molecolari del cancro mammario metastatico in Italia

Valentina Perrone<sup>1</sup>, Maria Cappuccilli<sup>1</sup>, Melania Leogrande<sup>1</sup>, Stefania Saragoni<sup>1</sup>, Andrea Cinti Luciani<sup>1</sup>, Sandro Barni<sup>2</sup>, Luca Degli Esposti<sup>1</sup>; on behalf of the STREAM group

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

<sup>2</sup>Primario Emerito di Oncologia, ASST BG Ovest Ospedale Treviglio, Treviglio - Italy

## RWE in oncology: use of databases to identify molecular subtypes of metastatic breast cancer in Italy

**Introduction:** The use of Real-World Evidence (RWE) is gaining increasing relevance in oncology, offering a complementary perspective to randomised clinical trials (RCTs). In Italy, administrative databases represent a promising source to explore treatment patterns and distribution of molecular subtypes in metastatic breast cancer (mBC). This study was aimed at evaluating the feasibility and accuracy of using administrative data to identify and characterise molecular subtypes of mBC in a setting of real clinical practice in Italy.

**Methods:** Retrospective observational study conducted on a sample of about 4 million assisted patients. Data from different administrative flows were used to identify patients with mBC and to assign them to one of the three main molecular subtypes (HR+/HER2-, HER2+, TNBC) through the use of proxies based on prescriptions of drugs and diagnostic codes.

**Results:** Between January 2019 and June 2023, the observed distribution of subtypes was HR+/HER2- (74%), HER2+ (15%), and TNBC (11%), in line with the ranges reported in the literature. The model demonstrated a high concordance with pre-existing epidemiological data.

**Conclusions:** Administrative data are confirmed as a valid resource to describe the molecular landscape of mBC in Italy. The RWE emerges as a crucial tool to support clinical and regulatory decisions, promoting the approach of personalised medicine and the optimisation of healthcare resources.

**Keywords:** Administrative databases, Metastatic breast cancer, Molecular subtypes of breast cancer, Real-World Evidence

## Introduzione

Negli ultimi anni, il panorama della ricerca oncologica ha subito una trasformazione significativa grazie all'adozione della Real-World Evidence (RWE), vale a dire l'evidenza generata dall'analisi di dati derivati dal mondo reale, come cartelle cliniche elettroniche, registri di pazienti, studi osservazionali, dati amministrativi e persino informazioni provenienti dai dispositivi indossabili. La RWE offre una visione complementare che riflette l'utilizzo e l'impatto effettivi dei trattamenti nella pratica clinica quotidiana. Anche se l'utilizzo della RWE in ambito oncologico sia a livello nazionale che internazionale resta ancora circoscritto, diversi sono i benefici che se ne potrebbero trarre a supporto della ricerca basata sui trial

clinici randomizzati (RCT). Durante il congresso ESMO 2023, gli esperti del gruppo di lavoro ESMO Real-World Data and Digital Health hanno evidenziato il crescente numero di studi da Real-World Data (RWD) pubblicati, da 328 nel 2020 a 502 nel 2022 (1).

Se, per molti anni, i RCT hanno rappresentato il vertice della piramide dell'evidenza richiesta dalle autorità regolatorie internazionali come la Food and Drug Administration (FDA) statunitense e l'European Medicines Agency (EMA) per l'approvazione e l'introduzione nella pratica clinica dei nuovi farmaci (2), nel tempo è emersa la necessità di integrare i risultati dei trial clinici controllati con RWD da pazienti non selezionati (3).

La RWE consente una maggiore rappresentatività delle popolazioni analizzate, perché fotografa la reale pratica clinica di pazienti che spesso sono esclusi dai RCT, come anziani, pazienti affetti da comorbidità o coloro che appartengono a minoranze etniche. Uno studio pubblicato su JAMA Oncology ha evidenziato come i dati RWE abbiano permesso di valutare l'efficacia dell'immunoterapia in pazienti anziani con carcinoma polmonare avanzato, una coorte di pazienti spesso

Received: April 23, 2025

Accepted: July 25, 2025

Published online: September 5, 2025

## Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Perrone

email: [valentina.perrone@clicon.it](mailto:valentina.perrone@clicon.it)



esclusa dai RCT (4). In Italia, un recente report dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha segnalato alcune differenze nelle caratteristiche al baseline (sesso, età e performance status secondo lo score Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tra i pazienti dei registri oncologici AIFA e quelli arruolati in RCT relativi agli stessi farmaci per le medesime indicazioni terapeutiche (5,6). Pertanto, il ruolo della RWE a integrazione dei trial emerge anche nella valutazione delle terapie, in quanto i dati raccolti nel mondo reale sono in grado di riportare una fotografia dell'efficacia dei trattamenti e del loro effettivo utilizzo nella pratica clinica quotidiana. I RCT contemplano, invece, condizioni controllate nell'arruolamento dei pazienti, anche a protezione dei più fragili che di norma non vengono considerati eleggibili nei trial clinici. In tale contesto, due analisi successive condotte negli Stati Uniti sui registri Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)-Medicare hanno comprovato l'efficacia del trattamento con trastuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo nella reale pratica clinica. Tuttavia, tali studi hanno messo in luce una sottoutilizzazione del farmaco nelle pazienti anziane e in quelle di razza afroamericana, portando alla luce significative disparità nella distribuzione del trattamento (7,8). Uno studio recentissimo, pubblicato su *Nature Medicine* nel gennaio 2025, affronta la questione della limitata generalizzabilità dei risultati degli studi clinici randomizzati ai pazienti oncologici nel mondo reale. Gli Autori hanno sviluppato "TrialTranslator", una piattaforma basata sull'intelligenza artificiale progettata per valutare sistematicamente quanto i risultati dei RCT siano applicabili ai pazienti reali. Utilizzando un ampio database di cartelle cliniche elettroniche provenienti da Flatiron Health, il modello ha emulato 11 RCT di riferimento che analizzavano regimi antitumorali considerati standard di cura per le quattro neoplasie solide avanzate più comuni negli Stati Uniti: carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, carcinoma mammario metastatico, carcinoma prostatico metastatico e carcinoma coloretale metastatico. Attraverso l'uso del Machine Learning, i ricercatori hanno identificato tre fenotipi prognostici tra i pazienti reali: basso, medio e alto rischio, riportando come i fenotipi a basso e a medio rischio presentassero tempi di sopravvivenza e benefici associati al trattamento simili a quelli osservati nei RCT. Lo studio pone le basi per l'utilizzo di piattaforme basate sul Machine Learning e alimentate dai RWD per valutare se e in che misura un singolo paziente possa beneficiare di una particolare terapia testata in un trial clinico, supportando gli oncologi nelle scelte terapeutiche e nella pianificazione delle cure future (9).

Infine, un altro vantaggio della RWE risiede nella possibilità di raccogliere dati sugli esiti a lungo termine, inclusi effetti collaterali tardivi e benefici prolungati, fornendo un quadro più completo del profilo rischio-beneficio di un trattamento. In tale contesto, uno studio condotto su pazienti con linfoma trattati con terapia con cellule T a recettore chimerico dell'antigene (CAR-T cells) ha evidenziato risultati a lungo termine coerenti con quelli osservati nei RCT. Il confronto ha dimostrato che, nonostante le caratteristiche significativamente diverse dei pazienti, gli eventi avversi e i tassi di risposta dei pazienti del mondo reale erano simili a quelli degli studi clinici. È interessante notare che diversi gruppi esclusi

dagli studi clinici, come i pazienti con infezione da HIV, epatite virale cronica e linfoma secondario del sistema nervoso centrale, hanno riportato casi di risultati promettenti (10).

La RWE sta acquisendo pertanto un crescente numero di applicazioni nella storia del farmaco, dalla drug discovery fino all'introduzione nella pratica clinica e anche nelle fasi post-immissione. Nei dati del mondo reale (RWD), infatti, risiede un grande potenziale informativo in termini di identificazione di pazienti eleggibili ai nuovi trattamenti antitumorali (quantificazione e caratteristiche dei pazienti), di impatto economico (analisi di costo-efficacia delle terapie, di gestione e di pianificazione delle risorse) e di analisi degli outcome in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) e di sopravvivenza del paziente (OS).

Enti regolatori come la FDA e l'EMA stanno sempre più considerando i dati generati dalla RWE per approvare nuove indicazioni terapeutiche o per supportare decisioni post-approvazione. Per esempio, la FDA ha approvato l'uso di palbociclib per il trattamento del carcinoma mammario metastatico anche grazie ai dati RWE che confermavano i benefici osservati nei RCT (11). Nel percorso di ottimizzazione dei percorsi terapeutici, l'analisi dei dati RWE consente di identificare i trattamenti più efficaci per specifici sottogruppi di pazienti, favorendo un approccio di medicina personalizzata. Un caso emblematico è rappresentato dallo studio Flatiron Health, che ha dimostrato come l'immunoterapia fosse particolarmente efficace in pazienti con alti livelli di PD-L1 nel carcinoma polmonare (12).

In Italia, l'utilizzo dei flussi amministrativi per studi di RWE in oncologia è in crescita (13). Uno studio per stimare l'epidemiologia e il burden economico del carcinoma polmonare non a piccole cellule (early-stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma, eNSCLC) allo stadio precoce utilizzando dati amministrativi italiani ha dimostrato come circa la metà dei pazienti affetti da eNSCLC allo stadio II-IIIa andasse incontro a una recidiva, con costi associati quasi doppi che per i pazienti senza recidiva (14).

La letteratura in area oncologica ha mostrato come il cancro della mammella (Breast Cancer, BC) possa rappresentare un modello paradigmatico di applicazione dei RWD per produrre informazioni sull'epidemiologia, sulla distribuzione dei profili molecolari, sullo stadio della malattia, sui pattern di trattamento e sugli outcome di tale neoplasia (15-17). In particolare, l'identificazione di proxy per i sottotipi molecolari di tumore al seno in setting metastatico (metastatic Breast Cancer, mBC) utilizzando database amministrativi è un compito complesso ma fondamentale per comprendere i modelli di trattamento e gli esiti e le dinamiche della popolazione.

I database amministrativi sono alimentati da flussi informativi dei servizi erogati e rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Pertanto, tali database, originariamente concepiti per finalità amministrative, possono avere applicazioni vantaggiose anche in ambito di ricerca sul cancro, grazie al vasto patrimonio di dati in essi contenuti, i cosiddetti big data.

Il presente modello si propone di impiegare i dati contenuti nei database amministrativi per descrivere la distribuzione dei profili molecolari nel setting del mBC in Italia.

## Materiali e metodi

### Fonte dei dati

È stata condotta un'analisi retrospettiva osservazionale sui dati contenuti nei database amministrativi e di laboratorio di un campione di enti sanitari distribuiti sul territorio nazionale corrispondenti a circa 4 milioni di assistiti. Sono stati utilizzati i seguenti database: (i) anagrafe assistibili, per le caratteristiche demografiche; (ii) database farmaceutici, per tracciare le prescrizioni dei farmaci distribuiti mediante assistenza farmaceutica territoriale (AFD) e dei farmaci a erogazione diretta (FED), con le relative informazioni come codice Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC), numero di confezioni e data di prescrizione; (iii) schede di dimissione ospedaliera (SDO) per le informazioni riguardanti i ricoveri tra cui le diagnosi classificate mediante codici ICD-9-CM (International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification) e i raggruppamenti DGR (Diagnosis-Related Groups); (iv) database della specialistica ambulatoriale per i dati sulle visite specialistiche e sui test diagnostici erogati in regime di convenzione con il SSN. Il dataset utilizzato è composto esclusivamente da dati anonimizzati. Tutti i risultati delle analisi sono stati prodotti e presentati in forma aggregata. È stata ottenuta l'approvazione dei Comitati Etici di tutti gli Enti coinvolti.

### Selezione della popolazione in analisi

Le pazienti con diagnosi di BC sono state inizialmente selezionate mediante codici di dimissione ospedaliera (ICD-9-CM 174: tumore della mammella) e codici procedurali per intervento chirurgico al seno, vale a dire quadrantectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.2) o lumpectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.3) e mastectomia (codice procedurale ICD-9-CM 85.4).

Per caratterizzare i sottotipi molecolari HR+/HER2- (Hormone Receptor-positive, Human Epidermal growth factor Receptor 2-negative), HER2+ e triplo negativo (TNBC), sono state utilizzate come proxy le prescrizioni (presenza/assenza) di farmaci che "tracciano" lo stato recettoriale.

Lo stato HR è stato definito durante tutto il periodo di studio mediante la presenza (HR+) o assenza (HR-) di prescrizioni per terapia ormonale, vale a dire tamoxifene (codice ATC: L02BA01), inibitori dell'aromatasi (codice ATC: L02BG), fulvestrant (codice ATC: L02BA03) e toremifene (codice ATC: L02BA02) e di prescrizioni per inibitori di CDK (Cyclin-Dependent Kinases) 4/6, vale a dire palbociclib (codici ATC: L01XE33, L01EF01), abemaciclib (codici ATC: L01XE50, L01EF03) e ribociclib (codici ATC: L01XE42, L01EF02).

Lo stato positivo al recettore degli estrogeni (ER+) è stato identificato mediante codice ICD-9-CM V86.0 durante tutto il periodo di studio disponibile.

Lo stato HER2 è stato definito durante tutto il periodo di studio disponibile mediante la presenza (HER2+) o l'assenza (HER2-) di prescrizioni per HER2 inibitori, vale a dire trastuzumab (codici ATC: L01XC03, L01FD01), trastuzumab e pertuzumab (codice ATC: L01XY02), pertuzumab (codici ATC: L01XC13, L01FD02), trastuzumab emtansine (codice ATC: L01FD03), trastuzumab deruxtecan (codice ATC: L01FD04),

trastuzumab duocarmazina (codice ATC: L01FD05), lapatinib (codici ATC: L01XE07, L01EH01), neratinib (codici ATC: L01XE45, L01EH02) e tucatinib (codice ATC: L01EH03).

Lo stato metastatico è stato identificato dai database dei ricoveri e dei farmaci durante tutto il periodo di studio disponibile, utilizzando le seguenti proxy: diagnosi di dimissione ospedaliera per metastasi (ICD-9-CM 197-198) oppure prescrizione di farmaci utilizzati per metastasi ossee (codice ATC: M05BA08, acido zoledronico, e minsan 041300, denosumab, XGEVA; codice ATC: M05BA03, acido pamidronico). Considerando lo stato HR+/HER2-, la presenza di metastasi è stata identificata anche come segue: prescrizione di farmaci indicati per lo stato metastatico (inibitori CDK 4/6, toremifene) durante tutto il periodo disponibile. Considerando lo stato TNBC, la presenza di metastasi è stata identificata anche come segue: prescrizione di farmaci indicati per lo stato metastatico (atezolizumab + nab-paclitaxel, sacituzumab govitecan) durante tutto il periodo disponibile.

## Risultati

Dai database amministrativi sono state identificate le pazienti con mBC da gennaio 2019 a giugno 2023 vive a un anno dalla diagnosi. Nel campione in analisi, la proporzione delle pazienti era del 74% per il sottotipo HR+/HER2-, del 15% per HER2+ e dell'11% per TNBC (Fig. 1).

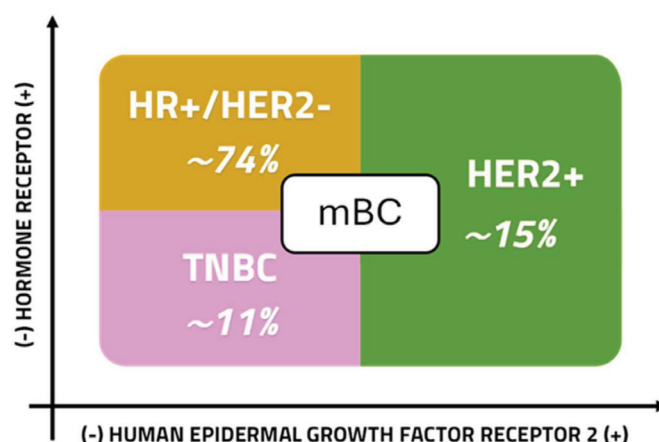


**FIGURA 1** - Distribuzione dei sottotipi molecolari identificata mediante database amministrativi nella popolazione con mBC in analisi.

Il modello suggerisce come l'impiego dei RWD estrapolati dai database amministrativi corrispondenti a un campione rappresentativo di circa il 7% della popolazione italiana sia stato in grado di restituire un quadro aggiornato e completo del pattern dei diversi sottotipi recettoriali del mBC. Dall'analisi, il sottotipo HR+/HER2- si è confermato di gran lunga il più frequente (74%), seguito dal sottotipo HER2+ (15%) e dal TNBC (11%), in linea con i range riportati in letteratura che si attestano rispettivamente per ciascun sottotipo molecolare tra il 66% e l'80%, tra il 12% e il 24% e tra il 7% e il 15% (17-21). L'ampiezza di tali range descritti nelle varie analisi disponibili è spiegata verosimilmente da differenze nei disegni di studio, nelle fonti dei dati, nell'area geografica e nelle popolazioni incluse (22,23).

La concordanza dei dati generati dal modello sviluppato e le evidenze già pubblicate confermano pertanto la validità nell'utilizzo di proxy quali i ricoveri con codici di diagnosi specifici e farmaci "traccianti", vale a dire indicati specificamente per un determinato stato recettoriale, al fine di stimare le proporzioni di pazienti per ciascun sottotipo molecolare (14-18). La selezione dei farmaci specifici e dei codici ICD-9 utilizzati per definire i sottotipi molecolari si basa su criteri consolidati e ampiamente descritti in letteratura, nonché sulla disponibilità e sulla tracciabilità dei dati nei flussi amministrativi italiani. Nello specifico, l'identificazione delle pazienti con sottotipo HR+/HER2- si fonda sulla presenza di prescrizioni di terapie ormonali (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi, fulvestrant) e di inibitori CDK4/6, che sono considerati proxy altamente rappresentativi dello stato recettoriale ormonale nella pratica clinica. Analogamente, lo stato HER2+ è stato dedotto dalla prescrizione di farmaci specificamente indicati per i pazienti HER2+ (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, ecc.). L'utilizzo dei codici ICD-9-CM per identificare la diagnosi di tumore della mammella (174.xx) e le sedi metastatiche (197-198) ha permesso di selezionare una popolazione coerente con gli standard diagnostici utilizzati nei flussi informativi ospedalieri italiani. Tali scelte metodologiche sono supportate da precedenti studi condotti nel contesto nazionale e internazionale (14,16,17) che hanno dimostrato un'elevata concordanza tra i dati amministrativi e le evidenze epidemiologiche già pubblicate (19-28). Pertanto, il metodo di identificazione dei pazienti utilizzato è affidabile nel contesto assistenziale italiano perché il SSN garantisce una copertura universale a tutti i cittadini, offrendo servizi sanitari in grado di soddisfare i bisogni di salute della popolazione. Inoltre, il SSN italiano rimborsa i costi sanitari delle prescrizioni di farmaci secondo regole definite dall'AIFA (per il trattamento del BC, tali regole sono correlate all'espressione dei recettori).

Tutto ciò garantisce un'elevata rappresentatività della popolazione reale, comprendendo anche pazienti spesso esclusi dagli studi clinici randomizzati, come anziani e soggetti con comorbidità. In questo modo, abbiamo garantito che la definizione dei sottotipi molecolari fosse non solo metodologicamente coerente con i quadri consolidati della RWE, ma anche rappresentativa dei reali pattern di trattamento e della codifica diagnostica in Italia. Tali risultati acquisiscono particolare valore alla luce delle più recenti evidenze a supporto della crescente importanza della RWE in ambito sia regolatorio che di programmazione sanitaria: i dati della reale pratica clinica possono essere impiegati con successo nell'individuazione e nella caratterizzazione dei pazienti eleggibili (popolazione target) a nuovi farmaci oncologici, nella ricerca dei pattern di trattamento, nelle analisi di costo-efficacia delle terapie, nella pianificazione del consumo delle risorse e nella valutazione degli outcome (rwPFS e OS) (29-33).

Se, dagli anni '70, i progressi in oncologia sono stati compiuti grazie alla conduzione di studi randomizzati controllati (2), in tempi più recenti si è resa sempre più evidente la necessità di dati dalla reale pratica clinica per supportare la trasferibilità dei risultati dei RCT anche per finalità regolatorie. L'utilità della RWE nel monitoraggio post-approvazione e

in ambito di farmacoeconomia è ben documentata (34), ma in tempi più recenti i RWD stanno acquisendo una crescente importanza nel fornire prove scientifiche adeguate al processo decisionale normativo e regolatorio (35-38). Il futuro della RWE potrebbe vedere la sua integrazione anche nella drug discovery e nelle prime fasi di sviluppo dei farmaci anti-tumorali, dal momento che i dati estrapolati dai database amministrativi potrebbero agevolare la differenziazione dei bisogni dei pazienti oncologici e la progettazione di interventi innovativi in sottogruppi con particolari esigenze prima di condurre una sperimentazione clinica (39). È noto che la ricerca clinica che sottintende l'approvazione di un farmaco è un contesto molto controllato per necessità legate in primo luogo alla sicurezza dei pazienti stessi. Per questa ragione i soggetti più anziani e quelli con patologie concomitanti che assumono altri farmaci non vengono generalmente arruolati nei RCT. Inoltre, storicamente, gli studi clinici sul cancro hanno escluso i pazienti con metastasi cerebrali a causa della scarsa aspettativa di vita e della presenza di terapie concomitanti per le metastasi stesse che ne precludono l'eleggibilità ai RCT (40,41). Nel caso del mBC, lo status HER2+ oppure TNBC conferisce un rischio pari o superiore al 30% di sviluppare metastasi cerebrali, ma l'esclusione di tale condizione per gli studi clinici ne limita la generalizzabilità dei risultati (41). Questo è uno degli aspetti che potrebbero beneficiare del supporto della RWE: la disponibilità di una grande mole di dati relativi a migliaia di pazienti con BC trattate e seguite in diversi contesti sanitari permette di estrapolare e di applicare informazioni affidabili su popolazioni non selezionate che rispecchiano la reale pratica clinica (42,43).

Il numero crescente di studi pubblicati negli ultimi anni dimostra come i flussi amministrativi possano essere utilizzati per fornire evidenze Real-World di alta qualità e per supportare le decisioni cliniche e regolatorie in oncologia. Nonostante i numerosi vantaggi, l'uso della RWE presenta alcune sfide. Una delle aree di potenziale criticità potrebbe essere la qualità dei dati: infatti, la mancanza di standardizzazione nei dataset del mondo reale può influenzare la qualità e l'affidabilità delle analisi. Inoltre, gli studi basati su RWE possono essere soggetti a bias di selezione, confondenti, e sull'incompletezza dei dati. L'integrazione di dati provenienti da fonti diverse richiede sistemi interoperabili e avanzate capacità di gestione dei dati.

Infine, il criterio di identificazione delle diagnosi tramite proxy presenta vantaggi e limiti. Il maggiore punto di forza nell'uso dei dati amministrativi nel nostro paese risiede nel fatto che il SSN italiano garantisce una copertura universale a tutti i cittadini, per cui i servizi erogati e i farmaci rimborsati sono tracciabili. Nel setting del mBC, le indicazioni di rimborsabilità per prescrizioni di farmaci sono stabilite dall'AIFA e sono strettamente dipendenti dall'assetto recettoriale del tumore.

Tra le principali limitazioni dei database amministrativi va sottolineato che la definizione dei sottotipi molecolari si è basata su proxy di prescrizione e codici ICD-9, selezionati in base all'uso consolidato in letteratura e alle indicazioni terapeutiche approvate. Tuttavia, tale approccio può generare misclassificazioni: per esempio, pazienti HR+ che non ricevono una terapia ormonale per comorbidità, intolleranze

o scelte cliniche individuali potrebbero non essere correttamente identificati, così come pazienti arruolati in studi clinici potrebbero non comparire nei flussi farmaceutici. Tuttavia, il campione in analisi è rappresentato da istituzioni sanitarie territoriali e non esclusivamente da centri ospedalieri.

L'assenza di una validazione clinica diretta mediante referti istologici o risultati di immunoistochimica limita la possibilità di confermare l'accuratezza delle classificazioni ottenute. Inoltre, l'utilizzo di codici ICD-9 attualmente in uso nel sistema sanitario italiano ma destinati a essere progressivamente sostituiti dagli ICD-10 (in linea con le raccomandazioni internazionali) e la presenza di campi incompleti o privi di granularità clinica (p. es., performance status, specifici marcatori istopatologici e burden tumorale) possono introdurre ulteriori incertezze. Tali aspetti comportano potenziali bias di selezione e la mancata correzione per fattori confondenti clinici e socio-economici. Un'analisi di sensibilità o un confronto diretto con registri clinici dedicati potrebbero, in futuro, rafforzare il modello di identificazione utilizzato. In studi futuri, il collegamento con dati di anatomia patologica e registri oncologici potrà rappresentare un'opportunità per migliorare la validità e la robustezza delle evidenze prodotte.

## Conclusioni

Le evidenze generate nel setting del mBC hanno dimostrato come i dati provenienti dai flussi amministrativi abbiano descritto con notevole accuratezza la distribuzione dei sottotipi molecolari, che è risultata allineata con quanto riportato in letteratura. Tali risultati acquisiscono particolare valore alla luce delle più recenti evidenze a supporto della crescente importanza dei RWD in ambito sia regolatorio che di programmazione sanitaria: l'individuazione e la caratterizzazione dei pazienti eleggibili (popolazione target) a ricevere i nuovi farmaci oncologici, la valutazione dei pattern di trattamento e delle modalità d'uso, la pianificazione del consumo delle risorse e le analisi di outcome in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza del paziente. Infine, il modello potrebbe essere trasferibile all'analisi di ulteriori variabili nel contesto oncologico, quali i modelli prescrittivi, le stime epidemiologiche e la progressione della malattia, anche per altri tipi di neoplasie.

In conclusione, la RWE rappresenta una risorsa sempre più importante in oncologia e offre una prospettiva unica e complementare agli studi clinici tradizionali. Gli studi italiani hanno dimostrato come l'uso dei flussi amministrativi possa fornire evidenze robuste per migliorare le decisioni cliniche e regolatorie. Nonostante le sfide, l'adozione della RWE sta trasformando il modo in cui vengono valutati i trattamenti oncologici, migliorando la medicina personalizzata e contribuendo al progresso della ricerca oncologica.

**STREAM group participants:** Salvatore Rosario Accordino (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Diretta, ASL Roma 3 - Italy), Margherita Andretta (UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 8 Berica - Italy), Marcello Bacca (Programmazione e Controllo di Gestione ASL Brindisi - Italy), Antonietta Barbieri (Farmaceutica Territoriale, ASL VC, Vercelli - Italy), Fausto Bartolini (Dipartimento Farmaceutico

USL Umbria 2 e Coordinatore della Cabina di Regia Regione Umbria sulla Governance Farmaceutica, Terni - Italy), Dario Bianco (Responsabile U.O.C. Farmacia Presidio Ospedaliero di Pozzuoli - Italy), Alessandro Brega (Farmaceutica Territoriale, ASL 4, Chiavari - Italy), Alessandro Chinellato (Unità Operativa Farmacia Ospedaliera-ULSS 3 Serenissima, Mestre - Italy), Mariarosaria Cillo (Dipartimento Farmaceutico ASL Salerno, Salerno - Italy), Francesco Colasuonno (U.O.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto, Taranto - Italy), Stefania Dell'Orco (UOC Farmaceutica Territoriale, ASL Roma 6 - Italy), Fulvio Ferrante (UOC Farmacia - ASL Frosinone - Italy), Stefano Grego (CFO ASL3 Genova, Genova - Italy), Maria Grimaldi (UOC Farmaceutica Territoriale e Logistica del Farmaco, ASL Napoli 2 Nord, Napoli - Italy), Renato Lombardi (Servizio Farmaceutico Territoriale ASL Foggia - Italy), Daniela Mancini (ASL Brindisi, Brindisi - Italy), Jessica Pace (Struttura Operativa Complessa Farmacia, ASL VCO, Verbano Cusio Ossola - Italy), Romina Pagliaro (U.O.C. Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 5 - Italy), Maurizio Pastorello (UOC Direttore Dipartimento Farmaceutico, Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo - Italy), Caterina Pedrollo (Azienda ULSS 8 Berica - Italy), Marco Pozzi (ASL VCO, Verbano Cusio Ossola - Italy), Cataldo Procacci (Farmacista Dipartimento Farmaceutico ASL BAT, Andria - Italy), Davide Re (Dipartimento Assistenza Territoriale - ASL Teramo, Teramo - Italy), Emanuela Salvatico (UOC Farmacia Ospedaliera, Ulss 1 Dolomiti - Italy), Patrizia Schiavone (S.C. Area Gestione Servizio Farmaceutico, ASL Taranto, Taranto - Italy), Federica Schievenin (Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 1 Dolomiti - Italy), Loredana Ubertazzo (UOC Farmaceutica Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Roma 4 - Italy), Paola Valpondi (UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale, Azienda ULSS 7 Pedemontana - Italy), Adriano Vercellone (Dipartimento Farmaceutico ASL Napoli 3 Sud - Italy), Alberto Zucchi (UOC Servizio Epidemiologia, ATS di Bergamo - Italy)

## Disclosures

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

**Financial support:** The present work did not receive any financial support.

**Authors' contribution:** Conceptualization: VP, SB, LDE; Formal analysis and investigation: VP, MC; Methodology and data analysis: ML; Manuscript drafting and editing: MC; Supervision: VP, ACL, SB, LDE.

All Authors read and approved the final manuscript for publication.

**Data availability statement:** The data supporting the findings of this article are available at aggregated level from the authors upon reasonable request and with permission of the participating healthcare entities. Requests to access should be directed to corresponding author.

## Bibliografia

1. Pellat A, et al. Comprehensive mapping review of real-world evidence publications focusing on targeted therapies in solid tumors: A collaborative work from ESMO real-world data and Digital Health Working Group. Abstract 1689O. ESMO Congress 2023. *Annals of Oncology*, Volume 34, S925. [CrossRef](#)

2. Tannock IF, Amir E, Booth CM, et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):e560-e567. [CrossRef PubMed](#)
3. Mahajan R. Real world data: additional source for making clinical decisions. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(2):82. [CrossRef PubMed](#)
4. Tsukita Y, Tozuka T, Kushiro K, et al. Immunotherapy or Chemioimmunotherapy in Older Adults With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2024;10(4):439-447. [CrossRef PubMed](#)
5. AIFA. Sviluppo scientifico dei dati dei registri di monitoraggio AIFA. [Online](#) (Accessed April 2025)
6. Iacovino ML, Celant S, Tomassini L, et al. Comparison of baseline patient characteristics in Italian oncology drug monitoring registries and clinical trials: a real-world cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;41:100912. [CrossRef PubMed](#)
7. Reeder-Hayes K, Peacock Hinton S, Meng K, Carey LA, Dusetzina SB. Disparities in Use of Human Epidermal Growth Hormone Receptor 2-Targeted Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2003-2009. [CrossRef PubMed](#)
8. Vaz-Luis I, Lin NU, Keating NL, et al. Treatment of early-stage human epidermal growth factor 2-positive cancers among medicare enrollees: age and race strongly associated with non-use of trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):151-162. [CrossRef PubMed](#)
9. Orcutt X, Chen K, Mamtani R, Long Q, Parikh RB. Evaluating generalizability of oncology trial results to real-world patients using machine learning-based trial emulations. *Nat Med.* 2025;31(2):457-465. [CrossRef PubMed](#)
10. Tang K, Nastoupil LJ. Real-World Experiences of CAR T-Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma: How Similar Are They to the Prospective Studies? *J Immunother Precis Oncol.* 2021;4(3):150-159. [CrossRef PubMed](#)
11. Kish JK, Ward MA, Garofalo D, et al. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one year post approval. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):37. [CrossRef PubMed](#)
12. Ge W, Wu N, Quek RGW, et al. Characterizing the Shifting Real-World Treatment Landscape by PD-L1 Testing Status and Expression Level in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther.* 2022;39(10):4645-4662. [CrossRef PubMed](#)
13. Degli Esposti L, Perrone V, Saragoni S. Vantaggi e limiti nell'utilizzo di banche dati amministrative per studi farmacologici in pazienti con tumore alla prostata in fase metastatica. *GIHTAD* (2020) 13:Suppl. 2.
14. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, et al. Description of characteristics, management of care and healthcare direct costs of patients with HR+/HER2- early breast cancer in Italy: a real-world study involving administrative and pathological anatomy databases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(9):1077-1085. [CrossRef PubMed](#)
15. Cortinovis DL, Perrone V, Giacomini E, et al. Epidemiology, Patients' Journey and Healthcare Costs in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Real-World Evidence Analysis in Italy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(3):363. [CrossRef PubMed](#)
16. P  rol D, Robain M, Arveux P, et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open.* 2019;9(2):e023568. [CrossRef PubMed](#)
17. Piccinini C, Dondi L, Ronconi G, et al. HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Epidemiology, Prescription Patterns, Healthcare Resource Utilisation and Costs from a Large Italian Real-World Database. *Clin Drug Investig.* 2019;39(10):945-951. [CrossRef PubMed](#)
18. Tagliabue G, Fabiano S, Contiero P, et al. Molecular Subtypes, Metastatic Pattern and Patient Age in Breast Cancer: An Analysis of Italian Network of Cancer Registries (AIRTUM) Data. *J Clin Med.* 2021;10(24):5873. [CrossRef](#)
19. Crocetti E, Ravaioli A, Giuliani O, et al. Female breast cancer subtypes in the Romagna Unit of the Emilia-Romagna cancer registry, and estimated incident cases by subtypes and age in Italy in 2020. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(10):7299-7304. [CrossRef PubMed](#)
20. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) 2024. I numeri del cancro in Italia. [Online](#) (Accessed April 2025)
21. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020-Italy. [Online](#) (Accessed April 2025)
22. W DeClue R, Fisher MD, Gooden K, Walker MS, Le TK. Real-world outcomes in metastatic HR+/HER2-, HER2+ and triple negative breast cancer after start of first-line therapy. *Future Oncol.* 2023;19(13):909-923. [CrossRef PubMed](#)
23. Cao LQ, Sun H, Xie Y, et al. Therapeutic evolution in HR+/HER2-breast cancer: from targeted therapy to endocrine therapy. *Front Pharmacol.* 2024;15:1340764. [CrossRef PubMed](#)
24. Holloway CMB, Shabestari O, Eberg M, et al. Identifying Breast Cancer Recurrence in Administrative Data: Algorithm Development and Validation. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5338-5367. [CrossRef PubMed](#)
25. Chang YT, Hong ZJ, Yu JC, et al. Advancing breast cancer subtyping: optimizing immunohistochemical staining classification with insights from real-world Taiwanese data. *Am J Cancer Res.* 2023;13(11):5719-5732. [PubMed](#)
26. Yaqoob A, Verma NK, Aziz RM, Shah MA. Optimizing cancer classification: a hybrid RDO-XGBoost approach for feature selection and predictive insights. *Cancer Immunol Immunother.* 2024;73(12):261. [CrossRef PubMed](#)
27. Qian X, Tao Y, Chen H, et al. Real-world evaluation of the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Oncol Lett.* 2024;29(1):29. [CrossRef PubMed](#)
28. Liu B, Hu ZY, Xie N, et al. Beyond clinical trials: CDK4/6 inhibitor efficacy predictors and nomogram model from real-world evidence in metastatic breast cancer. *Cancer Innov.* 2024;3(6):e143. [CrossRef PubMed](#)
29. Beaulieu-Jones BK, Finlayson SG, Yuan W, et al. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(4):843-852. [CrossRef PubMed](#)
30. Geissler J, Makaroff LE, S  hlke B, Bokemeyer C. Precision oncology medicines and the need for real world evidence acceptance in health technology assessment: importance of patient involvement in sustainable healthcare. *Eur J Cancer.* 2023;193:113323. [CrossRef PubMed](#)
31. Leigh NB, Nirmalakumar S, Ezeife DA, Gyawali B. An Arm and a Leg: The Rising Cost of Cancer Drugs and Impact on Access. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2021;41(41):1-12. [CrossRef PubMed](#)
32. Barni S, Livraghi L, Morriti M, et al. Eribulin in the treatment of advanced breast cancer: real-world scenario from 39 Italian centers – ESEMPIO study [published correction appears in Future Oncol. 2019 Jul;15(21):2555]. *Future Oncol.* 2019;15(1):33-44. [CrossRef](#)
33. Torres AZ, Nussbaum NC, Parrinello CM, et al. Analysis of a Real-World Progression Variable and Related Endpoints for Patients with Five Different Cancer Types. *Adv Ther.* 2022;39(6):2831-2849. [CrossRef PubMed](#)
34. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer.* 2014;110(3):551-555. [CrossRef PubMed](#)
35. Baumfeld Andre E, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L, Dreyer NA. Trial designs using real-world data: the changing landscape of

- the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(10):1201-1212. [CrossRef PubMed](#)
36. European Medicines Agency. Update on Real World Evidence Data Collection. [Online](#) (Accessed April 2025)
  37. United States Food and Drug Administration. Real World Evidence. [Online](#) (Accessed April 2025)
  38. United States Food and Drug Administration. FDA In Brief: FDA launches new digital tool to help capture real world data from patients to help inform regulatory decision-making. [Online](#) (Accessed April 2025)
  39. Khosla S, White R, Medina J, et al. Real world evidence (RWE) – a disruptive innovation or the quiet evolution of medical evidence generation? *F1000 Res.* 2018;7:111. [CrossRef PubMed](#)
  40. Patel RR, Verma V, Miller AB, et al. Exclusion of patients with brain metastases from cancer clinical trials. *Neuro Oncol.* 2020;22(4):577-579. [CrossRef PubMed](#)
  41. Sharma A, Searle K, Hasan S, Chan S, Pond G, Jerzak KJ. Exclusion of Patients With Brain Metastases in Published Phase III Clinical Trials for Advanced Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(7):629-633. [CrossRef PubMed](#)
  42. Perrone V, Leogrande M, Cappuccilli M, Saragoni S, Cinti Luciani A, Degli Esposti L. Real World Evidence on Hormone Receptor Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative Metastatic Breast Cancer in Italy: Insights From 2017 to 2021 Data. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2025;17:147-155. [CrossRef](#)
  43. Palladino S, Perrone V, Giacomini E, et al. Real-world analysis of the economic and therapeutic burden in advanced breast cancer patients in Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(9):1041-1048. [CrossRef PubMed](#)

# The economic impact of multimorbidity in Italy: evaluation of direct costs and scenario analysis of patients with type 2 diabetes, heart failure, and chronic kidney disease using real-world data

Valentina Perrone<sup>1</sup>, Claudio Ripellino, Maria Cappuccilli, Melania Leogrande<sup>2</sup>,  
Andrea Cinti Luciani, Luca Degli Esposti<sup>3</sup>

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

## ABSTRACT

**Objectives:** This study aimed to evaluate the healthcare costs associated with managing type 2 diabetes (T2D), chronic kidney disease (CKD), and heart failure (HF) in Italy. Specifically, the research investigated the economic impact on the Italian National Health System due to the increased clinical complexity and multimorbidity among patients with these conditions.

**Methods:** A predictive model was developed to estimate the costs of managing patients with T2D, CKD, and HF, either as standalone diseases or in combination. Epidemiological data were derived from real-world data, analyzing a sample corresponding to approximately 10% of the Italian population. The model stratified patients into seven groups based on disease combinations and estimated direct healthcare costs, resulting from hospitalizations, medications, and outpatient services. Scenario analyses were performed to forecast costs based on the expected progression of single diseases to multimorbid conditions.

**Results:** The analysis estimated a total annual healthcare expenditure of approximately €18.7 billion for the 5.77 million Italian patients with at least one of these diseases. Patients with T2D, CKD, and HF had an average yearly cost of €2,002, €4,322, and €5,061, respectively, with multimorbid patients incurring significantly higher costs. Scenario analyses predicted a potential increase in total healthcare expenditures to €19.5 billion, with an additional burden of €775 million.

**Conclusions:** The findings underscore the substantial economic burden of T2D, CKD, and HF, exacerbated by multimorbidity. The results highlight the need for early diagnosis, targeted prevention, and optimized treatment strategies to mitigate rising healthcare costs and improve patients' outcomes.

**Keywords:** Chronic kidney disease, Healthcare costs, Heart failure, Multimorbidity, Scenario analysis, Type 2 diabetes

## Introduction

The increased life expectancy has resulted in a growing proportion of older adults in the global population (1-5). Since 2007, the World Health Organization (WHO) has extensively documented the correlation between the demographic shift and the increased prevalence of chronic diseases such as type 2 diabetes (T2D), chronic kidney disease (CKD), and heart failure (HF), together with hypertension, obesity, and mental health

conditions like depression. As individuals age, physiological changes and prolonged exposure to risk factors contribute to the development of these non-communicable diseases (NCDs) (1-5). The rising numbers in age-related conditions have become a pressing issue, in view of the substantial burden on individuals, families, and society due to the necessity of long-lasting therapeutic interventions, rehabilitation, and stress, with the related costs for the healthcare systems (6,7).

Nowadays, T2D, CKD, and HF represent a major area of concern in public health and clinical practice, not only as single pathological entities, but more importantly for their close interconnection, especially in the elderly, in whom their co-occurrence is common (8). Real-world clinical practice, evidence-based management guidelines, and clinical research support the view that single-disease approaches are becoming inadequate in an increasingly aging community with complex multimorbidity profiles (9).

**Received:** February 27, 2025

**Accepted:** August 26, 2025

**Published online:** September 22, 2025

### Corresponding author:

Valentina Perrone

email: [valentina.perrone@clcon.it](mailto:valentina.perrone@clcon.it)



A large multinational study of approximately 500,000 diabetics across 12 countries, including Italy, reported that T2D patients free from cardiovascular and renal comorbidities have an increased lifetime risk of incurring CKD and HF of 54% and 29%, respectively (10). Hence, the clinical and economic impact of each single disease is even more enhanced when two or all three conditions among T2D, CKD, and HF coexist (10).

In Italy, approximately 24 million individuals are affected by chronic diseases, with over 85% of them aged over 75 years suffering from at least one chronic condition (11). The prevalence of diabetes in Italy is estimated at 6.4% (12). A study analyzing data during the year 2018 identified 697,208 individuals with diagnosed diabetes, corresponding to a prevalence of 6.2%. The average age of these patients was 69 years, highlighting the higher occurrence among the older subjects (13).

Consistent with other European countries (14,15), and data from overseas (16,17), in Italy, HF has a reported prevalence of approximately 1.7%, higher in older people, and represents the first cause of hospitalization and re-hospitalization, with considerable implications for the costs sustained by the national and regional systems (18).

Likewise, CKD prevalence in Italy is notably higher among the elderly population, reflecting the global trend. Italian data have confirmed that the risk of CKD increases after 50 years of age and is most common among adults older than 70 years (19). Moreover, prevalence is different between sexes, as CKD stages 3-5 range from 5.7 to 7.5% in men and 6.2% to 6.5% in women (19).

Efforts to implement timely and valuable prevention measures against chronic diseases and multimorbidity require a deeper knowledge of the characteristics, risk factors, and clinical history of patients with overlapping T2D, CKD, and HF. The cumulative burden of such diseases might be ideally alleviated by focusing on the modifiable risk factors, promoting the attainment of blood pressure target levels, LDL-cholesterol lowering, glucose control, and lifestyle interventions on smoking habits, physical activity, diet, and body mass index (BMI) (20). Besides, the availability of therapies able to provide benefits across the individual diseases, like sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i or gliflozins), lipid-lowering agents, and renin-angiotensin system inhibitors (RAASi) has the potential to improve clinical outcomes for T2D, CKD, and HF (21).

To date, there are poor data from the real clinical practice in Italy on the epidemiology, demographic characteristics, healthcare resource utilization, and costs of patients with different patterns of T2D, CKD, and HF, viewed as single pathological entities or coexisting diseases.

The present study was conducted to quantify the prevalence of multimorbidity, specifically the coexistence of T2D, HF, and CKD in the Italian population, and to estimate the associated burden on healthcare costs. Additionally, a scenario analysis was applied to explore the increase in expenditures for the Italian National Health System (Servizio Sanitario Nazionale—SSN) resulting from greater clinical and therapeutic complexity.

## Methods

### *Study design and data source*

A retrospective observational analysis was conducted using administrative healthcare data collected from a network of Local Health Units (LHUs) across nine Italian regions: Piemonte, Liguria, Veneto, Umbria, Lazio, Molise, Abruzzo, Puglia, and Sicilia. The dataset spans from January 2010 to March 2023, with variations in data availability across regions. Overall, the population covered includes approximately six million individuals, about 10% of the Italian population, providing broad geographic representation and strengthening the generalizability of the findings. The primary purpose of the study was to evaluate healthcare resource use and economic burden, relying on anonymized patient-level data captured through routinely collected administrative flows maintained by the SSN. Administrative databases in Italy are designed to track economic flows between the SSN and healthcare providers.

For the purposes of this analysis, the following databases were browsed: (a) beneficiaries' database, which contains demographic details such as age, sex, and date of death, when applicable; (b) pharmaceutical database, providing data on prescribed medications, including the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, prescription dates, and quantity of dispensed packages; (c) hospitalization database, for information on inpatient admissions, including admission dates, primary and secondary diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM), and Diagnosis Related Groups (DRG); (d) outpatient specialist services database, which reports laboratory tests, diagnostic procedures, and specialist consultations, including their type and date; (e) exemption database, which includes records of payment exemption codes granted to patients with specific health conditions that entitle them to receive care without incurring charges. For the purpose of this analysis, the laboratory databases, when available from the participating LHUs, were integrated to capture the values of eGFR. This level of granularity is not universally available in all administrative datasets, but was accessible in our case due to the integration of laboratory records within the regional data systems.

The dataset used consists solely of anonymized data. All the results of the analyses were produced and presented as aggregated summaries. Approval has been obtained from the ethics committees of the participating healthcare entities.

### *Study population*

The study population included patients who met at least one of the following inclusion criteria: (a) hospitalization discharge diagnosis for HF at the primary or secondary level (ICD-9-CM: 428), or (b) estimated glomerular filtration rate (eGFR) of less than 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, or (c) hospitalization discharge diagnosis for T2D at the primary or secondary level (ICD-9 codes: 250.x0; 250.x2), or (d) prescription for medications indicated for T2D.

Exclusion criteria were age under 18 years, lack of continuous inclusion during the study period (for instance, patients who moved to another LHU), or death at the time of inclusion. Among patients aged 40 years or older who had prescriptions for insulins and analogues (ATC code A10A), those diagnosed with type 1 diabetes (ICD-9 codes: 250.x1; 250.x3) at any point during the available study period were excluded.

The inclusion period for the study spanned from January 2018 to December 2019. The index date was defined as the first occurrence matching the inclusion criteria. The follow-up period was defined as 12 months of post-index data for each subject.

### Epidemiology estimates

The number of patients in each of the seven cohorts, defined by the presence of one, two, or all three conditions among T2D, CKD, and HF, was first calculated based on the study sample. These counts were then projected to the national population of Italy ( $N = 58,989,749$  as of 1<sup>st</sup> January 2024), according to data from the Italian Institute of Statistics (22), to estimate the prevalence at the national level.

To assess the representativeness of the study sample, we compared the disease prevalence estimates derived from our dataset with national-level epidemiological data.

### Demographic characteristics

Demographic information was collected for all patients included in the study. This included age at index date, distribution by age groups (18-39, 40-59, 60-79, and  $\geq 80$  years), and sex distribution (given as percentage of male patients).

### Healthcare resource utilization and direct healthcare costs

Healthcare resource utilization (HCRU) and the corresponding direct costs were assessed for patients with HF, T2D, and CKD in the follow-up period. For the purpose of the cost analysis, only healthcare resource utilization and corresponding costs accrued during the first 12 months following the index date were considered. This provided a standardized and punctual estimate of per-patient costs.

These evaluations focused on drug therapies, hospital admissions, and outpatient specialist services. For the cost analysis, direct medical expenses were calculated based on the HCRU variables, reporting both individual cost categories and the total healthcare cost per patient at one-year follow-up, expressed in Euros (€). Drug costs were derived from the SSN purchase prices, hospitalization costs were based on DRG tariffs representing SSN reimbursements to providers, and costs of diagnostic and laboratory services were determined according to regional tariffs. Outliers, namely patients with total costs exceeding the mean by more than three times the standard deviation, were excluded from the cost analysis.

### Scenario analyses

For each of the three pathologies, T2D, CKD, and HF, a simulation was developed to estimate the impact on the costs related to the greater clinical and therapeutic complexity in

multimorbid patients. The percentages of patients who started with only one disease and then developed other concomitant diseases were defined to build a scenario reflecting an enhanced progression of these conditions. The percentages used in the scenario analysis are purely random hypotheses; they are reported only to provide a metric to better visualize the possible progression and its impacts (Fig. 1). The scenario analysis provides a point-in-time estimate based on a standardized 12-month follow-up period after the index date, without projecting future trends over multiple years. The costs for each population in the scenario analysis were calculated by multiplying the number of patients, adjusted with the percentages applied (Fig. 1), by the average costs. The impact on costs was calculated as the difference between the total costs of the scenario analysis and the base scenario (real-world data). Data were presented separately for each of the three diseases, and an overall scenario analysis on all patients was performed.

This calculation provided the necessary basis to estimate the cost increase associated with the transition to a greater clinical and therapeutic complexity (Fig. 1).

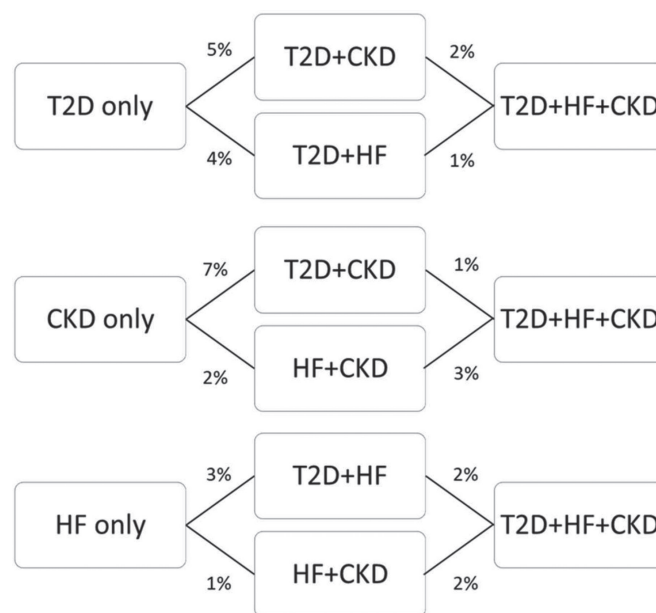


**FIGURE 1** - Simulation of patient transitions from single to multiple chronic conditions and the estimated economic impact for each primary disease cohort.

## Results

### Epidemiology

The study estimated approximately 3,118,352, 1,319,013, and 121,232 Italian patients with only T2D, only CKD, and only HF, respectively. Those with two concomitant pathologies were estimated at 1,043,614 distributed across the different combinations, and the patients affected by all three diseases were estimated at 172,687 (Table 1). Our estimate of a 7.0% prevalence of T2D in the Italian population (calculated

considering total patients with T2D) is consistent with data from ISTAT (<https://www.istat.it/en/archive/health>) and from recent analyses also using the ARNO Diabetes Observatory (12,13). Similarly, the prevalence of CKD and HF identified in our projections (4.1% and 1.1%) corresponds well with prior national estimates, particularly among the elderly population, as reported by Turchetti et al. (19) and Piccinni et al. (18). This alignment supports the external validity of our findings and confirms the representativeness of the study population.

**TABLE 1** - Estimates of patients with one, two or three diseases among T2D, CKD, and HF projected on the Italian population

|            | Estimated number of patients* |
|------------|-------------------------------|
| T2D only   | 3,118,352                     |
| CKD only   | 1,319,013                     |
| HF only    | 121,232                       |
| HF+CKD     | 209,907                       |
| T2D+CKD    | 714,865                       |
| T2D+HF     | 118,842                       |
| T2D+HF+CKD | 172,687                       |

\*Estimates on 58,989,749 Italian citizens (ISTAT, demographic dataset: resident population on 1st January 2024).

**Abbreviations:** CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes.

### Patients' characteristics

The main demographic variables of the populations in the previous analysis are reported in Table 2. Mean age tended to increase along with clinical complexity. Patients with T2D only were the youngest (mean age: 66.9 years; 57.5% in the range 60-79 years), and those with CKD + HF were the oldest (mean age: 82.4 years; 70.0% above 80 years), followed by the cohort with T2D + CKD + HF (mean age: 79.4 years; 55.6% above 80 years). CKD appeared to be more common among female subjects.

### Direct healthcare costs

Table 3 shows the mean direct costs per patient at one-year follow-up for all the study cohorts, presented as total costs and by cost item (drugs, hospitalizations, and outpatient specialist services). Outliers, namely values exceeding

the mean value by more than 3 times the standard deviation, were excluded from the cost analysis. Considering the patients with one disease, the total cost per patient at one-year follow-up was estimated to be 2,002€ for T2D, 4,322€ for CKD, and 5,061€ for HF. In patients with two concomitant diseases, the total cost per patient at one-year follow-up was 4,419€ for T2D + CKD, 4,284€ for T2D + HF, and 6,021€ for CKD + HF. The total cost per patient by T2D, CKD, and HF concomitantly was estimated to be 6,893€. The main cost drivers were drugs for T2D patients (accounting for 57% of total expenses), and hospitalizations for T2D + HF (47%), CKD + HF (56%), and T2D + CKD + HF (49%).

### Scenario analysis

In the scenario analysis on T2D, it was assumed that 155,918 (5%) T2D patients also had CKD, and 124,734 (4%) also had HF. Similarly, 2,377 (2%) of patients with T2D and CKD and 7,149 (1%) of patients with T2D and HF switched to a greater complexity with all three diseases. Based on this pattern, patients with T2D were expected to be 2,837,700 (68.8%), patients with T2D and CKD were estimated at 868,406 (21.1%), patients with T2D and HF at 236,427 (5.7%), and patients with all three diseases at 182,212 (4.4%). The total cost of the 4,126,746 Italian patients with T2D was estimated at approximately 11.1 billion Euros, of which 6.2 billion Euros was for patients with T2D only, 3.2 billion Euros for patients with T2D and CKD, 509 million Euros for patients with T2D and HF, and 1.2 billion Euros for patients with the three diseases (Table 4A). According to the percentages of patients that were set, the total cost of the Italian patients with T2D would become 11.8 billion Euros, with an increase for the SSN equal to 685,976,761 Euros (Table 4A).

The scenario analysis on patients with CKD assumed that 92,331 (7%) CKD patients also had T2D, and 26,380 (2%) also had HF. Similarly, 2,099 (1%) of patients with T2D and CKD, and 21,446 (3%) of patients with CKD and HF, switch to a greater complexity with all three diseases concomitantly. According to this count, patients with CKD were estimated at 1,200,302 (49.7%), patients with T2D and CKD at 805,097 (33.3%), patients with CKD and HF at 214,841 (8.9%), and patients with all three diseases at 196,232 (8.1%).

The total cost of the 2,416,472 Italian patients with CKD is estimated at approximately 11.3 billion Euros, of

**TABLE 2** - Baseline demographic characteristics in each study cohort

|                            | T2D only        | CKD only        | HF only         | T2D+CKD         | T2D+HF          | CKD+HF         | T2D+CKD+HF     |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                            | N = 314,350     | N = 132,965     | N = 12,221      | N = 72,063      | N = 11,980      | N = 21,160     | N = 17,408     |
| Age (years), mean $\pm$ SD | 66.9 $\pm$ 12.8 | 76.0 $\pm$ 13.0 | 76.5 $\pm$ 13.3 | 76.1 $\pm$ 10.2 | 75.2 $\pm$ 10.6 | 82.4 $\pm$ 9.6 | 79.4 $\pm$ 9.2 |
| Age group, n (%)           |                 |                 |                 |                 |                 |                |                |
| 18-39 years                | 8,393 (2.7%)    | 1,740 (1.3%)    | 164 (1.3%)      | 141 (0.2%)      | 21 (0.2%)       | 43 (0.2%)      | 7 (0.0%)       |
| 40-59 years                | 74,292 (23.6%)  | 13,863 (10.4%)  | 1,332 (10.9%)   | 4,415 (6.1%)    | 988 (8.2%)      | 575 (2.7%)     | 563 (3.2%)     |
| 60-79 years                | 180,695 (57.5%) | 55,627 (41.8%)  | 4,598 (37.6%)   | 38,347 (53.2%)  | 6,382 (53.3%)   | 5,726 (27.1%)  | 7,157 (41.1%)  |
| $\geq$ 80 years            | 50,970 (16.2%)  | 61,735 (46.4%)  | 6,127 (50.1%)   | 29,160 (40.5%)  | 4,589 (38.3%)   | 14,816 (70.0%) | 9,681 (55.6%)  |
| Male, n (%)                | 167,705 (53.3%) | 54,498 (41.0%)  | 6,368 (52.1%)   | 33,799 (46.9%)  | 6,812 (56.9%)   | 9,659 (45.6%)  | 8,806 (50.6%)  |

**Abbreviations:** CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes; SD, standard deviation.



**TABLE 3** - Mean direct costs per patient at one-year follow-up in each study cohort

|                        | <b>T2D only</b> | <b>CKD only</b> | <b>HF only</b> | <b>T2D+CKD</b> | <b>T2D+HF</b> | <b>CKD+HF</b> | <b>T2D+CKD+HF</b> |
|------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|-------------------|
|                        | N = 304,906     | N = 114,564     | N = 9,451      | N = 62,833     | N = 9,892     | N = 14,706    | N = 12,534        |
| <b>Total costs (€)</b> | 2,002€          | 4,322€          | 5,061€         | 4,419€         | 4,284€        | 6,021€        | 6,893€            |
| Drugs                  | 1,147€          | 1,332€          | 1,555€         | 1,857€         | 1,897€        | 1,655€        | 2,343€            |
| Hospitalizations       | 545€            | 2,186€          | 3,160€         | 1,658€         | 2,023€        | 3,401€        | 3,347€            |
| Outpatient services    | 310€            | 804€            | 346€           | 904€           | 364€          | 965€          | 1,203€            |

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes.

**TABLE 4** - Expected differences in patients and costs with growing complexity in the T2D setting **(A)**, in the CKD setting **(B)**, and in the HF setting **(C)**

| <b>Scenario analysis</b> |                       |                          |                        |                                              |                       |                          |                        |                       |                     |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| <b>A. T2D</b>            | <b>N. of patients</b> | <b>% on T2D patients</b> | <b>Total costs</b>     | <b>% of patients from the previous stage</b> | <b>N. of patients</b> | <b>% on T2D patients</b> | <b>Total costs</b>     | <b>Delta patients</b> | <b>Delta costs</b>  |
| T2D only                 | 3,118,352             | 75.6%                    | 6,242,379,401€         |                                              | 2,837,700             | 68.8%                    | 5,680,565,255€         | -280,652              | -561,814,146€       |
| T2D+CKD                  | 714,865               | 17.3%                    | 3,158,673,894€         | 5%                                           | 868,406               | 21.1%                    | 3,837,102,955€         | 153,541               | 678,429,061€        |
| T2D+HF                   | 118,842               | 2.9%                     | 509,084,664€           | 4%                                           | 236,427               | 5.7%                     | 1,012,786,546€         | 117,585               | 503,701,883€        |
| T2D+CKD+HF               | 172,687               | 4.2%                     | 1,190,345,306€         | 3%                                           | 182,212               | 4.4%                     | 1,256,005,271€         | 9,525                 | 65,659,965€         |
| <b>Total T2D</b>         | <b>4,124,746</b>      | <b>100.0%</b>            | <b>11,100,483,265€</b> |                                              | <b>4,124,746</b>      | <b>100.0%</b>            | <b>11,786,460,026€</b> |                       | <b>685,976,761€</b> |
| <b>B. CKD</b>            | <b>N. of patients</b> | <b>% on CKD patients</b> | <b>Total costs</b>     | <b>% of patients from the previous stage</b> | <b>N. of patients</b> | <b>% on CKD patients</b> | <b>Total costs</b>     | <b>Delta patients</b> | <b>Delta costs</b>  |
| CKD only                 | 1,319,013             | 54.6%                    | 5,700,576,334€         |                                              | 1,200,302             | 49.7%                    | 5,187,524,464€         | -118,711              | -513,051,870€       |
| T2D+CKD                  | 714,865               | 29.6%                    | 3,158,673,894€         | 7%                                           | 805,097               | 33.3%                    | 3,557,368,693€         | 90,232                | 398,694,799€        |
| HF+CKD                   | 209,907               | 8.7%                     | 1,263,894,127€         | 2%                                           | 214,841               | 8.9%                     | 1,293,604,644€         | 4,934                 | 29,710,517€         |
| T2D+HF+CKD               | 172,687               | 7.1%                     | 1,190,345,306€         | 4%                                           | 196,232               | 8.1%                     | 1,352,643,012€         | 23,545                | 162,297,706€        |
| <b>Total CKD</b>         | <b>2,416,472</b>      | <b>100.0%</b>            | <b>11,313,489,662€</b> |                                              | <b>2,416,472</b>      | <b>100.0%</b>            | <b>11,391,140,814€</b> |                       | <b>77,651,152€</b>  |
| <b>C. HF</b>             | <b>N. of patients</b> | <b>% on HF patients</b>  | <b>Total costs</b>     | <b>% of patients from the previous stage</b> | <b>N. of patients</b> | <b>% on HF patients</b>  | <b>Total costs</b>     | <b>Delta patients</b> | <b>Delta costs</b>  |
| HF only                  | 121,232               | 19.5%                    | 613,574,549€           |                                              | 116,383               | 18.7%                    | 589,031,567€           | -4,849                | -24,542,982€        |
| T2D+HF                   | 118,842               | 19.1%                    | 509,084,664€           | 3%                                           | 118,281               | 19.0%                    | 506,680,731€           | -561                  | -2,403,932€         |
| CKD+HF                   | 209,907               | 33.7%                    | 1,263,894,127€         | 1%                                           | 208,742               | 33.5%                    | 1,256,882,308€         | -1,165                | -7,011,819€         |
| T2D+CKD+HF               | 172,687               | 27.7%                    | 1,190,345,306€         | 4%                                           | 179,262               | 28.8%                    | 1,235,667,169€         | 6,575                 | 45,321,863€         |
| <b>Total HF</b>          | <b>622,668</b>        | <b>100.0%</b>            | <b>3,576,898,646€</b>  |                                              | <b>622,668</b>        | <b>100.0%</b>            | <b>3,588,261,776€</b>  |                       | <b>11,363,129€</b>  |

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes.

which 5.7 billion is for patients with CKD only, 3.2 billion for patients with T2D and CKD, 1.3 billion for patients with CKD and HF, and 1.2 billion for patients with the three diseases (Table 4B). According to the proportion of patients previously estimated in the simulation, the total cost of the Italian patients with CKD would become 11.4 billion Euros, with an increased spending for the SSN equal to 77,651,152 Euros (Table 4B).

The scenario analysis on patients with HF assumed that 3,637 (3%) HF patients also had T2D, and 1,212 (1%) also had CKD. Similarly, 4,198 (2%) of patients with T2D and HF, and 2,377 (2%) of patients with CKD and HF switched to a greater complexity with all three diseases. In accordance with this

scenario, patients with HF were estimated at 116,383 (18.7%), patients with T2D and HF at 118,281 (19.0%), patients with CKD and HF at 208,742 (33.5%), and patients with all three diseases at 179,262 (28.8%).

The total cost of the 622,668 Italian patients with HF is estimated at approximately 3.6 billion Euros, of which 614 million Euros is for patients with HF only, 509 million Euros for patients with T2D and HF, 1.3 billion Euros for patients with CKD and HF, and 1.2 billion Euros for patients with the three diseases (Table 4C). According to the percentages of patients set in the simulation, the total cost of patients with HF would become 3.6 billion Euros, with a cost increase for the SSN equal to 11,363,129 Euros (Table 4C).

### Scenario analysis on all patients

The results on all patients with one, two, or three diseases, including T2D, CKD, and HF, are summarized in Table 5. In total, 12%, 7%, and 3% of the patients from previous stages fell within the T2D+CKD, T2D+HF, and CKD+HF, respectively. Furthermore, 72,994 patients (19%) from previous stages switched to a greater complexity with all three diseases. The total cost of the 5,774,898 Italian patients with at least one of the diseases is estimated at approximately 18.7 billion

Euros, of which 6.2 billion for patients with T2D only, 5.7 billion for patients with CKD only, 614 million for patients with HF only, 3.2 billion for patients with T2D and CKD, 509 million for patients with T2D and HF, 1.3 billion for patients with CKD and HF, and 1.2 billion for patients with all the three diseases.

According to the percentages of patients computed in the simulation, the total cost of the Italian patients with at least one of the diseases would become 19.5 billion Euros, with an increased spending for the SSN equal to 775 million Euros.

**TABLE 5** - Expected differences in patients and costs in all subjects

|            | SCENARIO ANALYSIS |                       |                |                                       |                |                       |                |                |
|------------|-------------------|-----------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
|            | N. of patients    | % on overall patients | Total costs    | % of patients from the previous stage | N. of patients | % on overall patients | Total costs    | Delta patients |
| T2D only   | 3,118,352         | 54.0%                 | 6,242,379,401€ |                                       | 2,837,700      | 49.1%                 | 5,680,565,255€ | -280,652       |
| CKD only   | 1,319,013         | 22.8%                 | 5,700,576,334€ |                                       | 1,200,302      | 20.8%                 | 5,187,524,464€ | -118,711       |
| HF only    | 121,232           | 2.1%                  | 613,574,549€   |                                       | 116,383        | 2.0%                  | 589,031,567€   | -4,849         |
| T2D+CKD    | 714,865           | 12.4%                 | 3,158,673,894€ | 12%                                   | 958,638        | 16.6%                 | 4,235,797,754€ | 243,773        |
| T2D+HF     | 118,842           | 2.1%                  | 509,084,664€   | 7%                                    | 235,866        | 4.1%                  | 1,010,382,614€ | 117,024        |
| CKD+HF     | 209,907           | 3.6%                  | 1,263,894,127€ | 3%                                    | 213,677        | 3.7%                  | 1,286,592,825€ | 3,770          |
| T2D+CKD+HF | 172,687           | 3.0%                  | 1,190,345,306€ | 19%                                   | 245,681        | 4.3%                  | 1,693,497,202€ | 72,994         |

**Abbreviations:** CKD, chronic kidney disease; HF, heart failure; T2D, type 2 diabetes.

### Discussion

This analysis provided an estimation of the increase in healthcare expenses sustained by the SSN associated with the management of patients affected by the most common age-related diseases, namely T2D, CKD, and HF, by simulating the impact of progression toward multimorbidity at a fixed point in time, without adopting a specific time horizon. The scenario analysis was based on hypothetical percentages to reflect an increased prevalence of coexisting conditions, particularly in older patients, in line with the age distributions observed in the real-world datasets. It is acknowledged that the number of possible scenarios is virtually infinite and that the values used in our analysis are illustrative rather than predictive. The primary objective of this exercise was to provide a conceptual and quantitative framework to demonstrate how even small increases in multimorbidity prevalence could disproportionately impact healthcare expenditures. This type of ling, although simplified, might support decision-makers in stress-testing potential trends and initiating cost-containment strategies before clinical complexity becomes widespread. We also recognize that the scenario is not based on actual trends over the 13-year observation period, despite the broader temporal availability of data. This was due to incomplete longitudinal consistency across all LHUs prior to 2018 and the intrinsic limitations of administrative data in capturing the precise timing of disease progression. Therefore, rather than extrapolating from historical incidence, we adopted a static linear approach with hypothetical progression rates to explore the potential economic impact

under predefined assumptions. Importantly, the same scenario modelling framework could be inverted to estimate the potential cost savings associated with reducing the incidence of multimorbidity. This perspective would more directly support health policy decisions aimed at prevention, screening, and early intervention. For example, estimating the economic benefit of reducing multimorbidity prevalence by a given percentage (e.g., through improved disease management or public health investment) could help quantify the value of such preventive strategies. Future analyses should explore this alternative formulation to guide more proactive resource allocation.

Global population ageing poses increasingly greater pressure on healthcare systems with an inexorable growth of the related expenditures. Multimorbidity implies substantial healthcare resource consumption and costs due to hospitalizations, readmissions, polypharmacy regimens, outpatient services, and financial burdens on families, society, and healthcare systems. However, the actual economic burden of multimorbidity is not fully elucidated (23). The most recent health economic or risk prediction models from different countries are progressively exploring disease combinations rather than approaches targeted on single pathologies, reflecting a more comprehensive approach to patients' care (24-27). By acknowledging the interplay between various chronic conditions, these scenario analyses aim to enhance the precision of risk assessments and the efficiency of healthcare resource allocation. This paradigm shift is crucial for developing effective interventions and policies tailored to the needs of patients with complex clinical profiles.

The close pathogenetic link between T2D, CKD, and HF can be explained by some shared mechanistic pillars that principally converge on age and inflammation, a state currently known as “inflammaging” (28). It is estimated that in industrialized countries, the proportion of deaths for age-related causes reaches 90% (29,30).

Using the approach of scenario analysis for each of the three diseases, this analysis indicated that the costs for the management of patients with T2D, CKD, and HF are expected to rise along with the transition from a single disease to a multimorbidity status, as the increasing clinical and therapeutic complexity resulted in higher medical costs. Thus, efforts to optimize healthcare planning should rely on the careful assessment of increasingly old and frail patients, whose needs, in terms of chronic therapies, hospitalizations, examinations, and outpatient specialist visits, represent a considerable burden in terms of sustainability from a health services perspective (31,32). In this context, various strategies might be implemented to alleviate the clinical and economic burden for the management of patients with T2D, CKD, and HF.

One main point relies on early diagnosis. In the nephrology setting, CKD is known to have a silent progressive onset and usually remains undetected until advanced stages, although timely identification and management might be critical in delaying renal function impairment and loss (33). Therefore, prevention programs have been made to include early detection of CKD among national public health priorities (34). Underdiagnosis of HF is also a critical issue, due to the non-specific nature of symptoms, which can be caused by a range of medical conditions, and for the thin line of demarcation between the chronic phase and the acute phase (35,36). Currently, HF represents the first cause of hospitalization and re-hospitalization, with a further notable impact on the costs of the national and regional systems (37). A recent analysis from our research group analyzed the clinical and economic burden of HF in Italian clinical practice between January 2012 and March 2021. The results showed that HF patients were characterized by common cardiovascular comorbidities, mainly hypertension (88.6%), cardiovascular disease (61.3%), and diabetes (32.1%), resulting in a larger necessity of hospital access and a 1.7-fold increase in total healthcare costs compared to the non-HF controls (38).

Regarding the therapeutic management of patients with chronic diseases, in recent years, innovative drugs have been made available to patients with a strong impact on the treatment of various pathologies and their comorbidities (39,40). Thus, one essential step might be to facilitate access to care with rapid approval processes. In addition, strategies to improve adherence to therapies and patients' awareness might also be essential, since an informed patient is able to know the pathology, recognize the symptoms, and strictly respect treatment schedules (41).

Moreover, the compliance with international and national guidelines is also a central aspect: recommendations that are updated by panels of experts on a recurring basis need immediate implementation and adaptation to achieve a strong improvement in patients' care and quality of life, with subsequent benefits on public health and costs (42).

The main strength of this analysis lies in its novelty, which might represent a template for cost prediction in settings where the interplay of concomitant conditions is known to amplify the disease burden with substantial repercussions on public health expenses. Despite not being initially intended for research purposes, administrative databases serve as powerful tools for epidemiological and health economics studies due to their comprehensive, structured, and continuously updated nature. They enable the analysis of real-world patient journeys, resource utilization, drug consumption, and outcomes. Information is recorded chronologically and linked to anonymized patient identifiers, allowing for integration across multiple healthcare domains while maintaining data privacy.

On the other hand, some limitations should be acknowledged. The data in administrative databases are primarily designed to trace economic flows between the SSN and healthcare providers rather than clinical research. As such, these datasets do not fully capture clinical detail, such as disease severity, risk profiles, or lifestyle-related information. The identification of patients was based on hospitalization discharge diagnoses, diagnostic codes, and (for T2D) pharmacological prescriptions. While this method is consistent with prior Italian administrative research, it may underrepresent individuals managed exclusively in primary care or with undiagnosed or untreated conditions. For example, patients with stable HF who were not hospitalized during the observation period and were not taking specific medications may have been missed, potentially resulting in an underestimation of prevalence. Furthermore, the inclusion of patients based predominantly on hospitalization or pharmacological records may result in a population with more advanced or clinically significant disease, potentially leading to an overestimation of average healthcare costs compared to a more general patient population that includes milder cases. Similarly, some T2D patients who are not yet on pharmacological therapy may not be captured. These limitations should be considered when interpreting prevalence data and extrapolations. Nonetheless, the use of validated algorithms and alignment of observed prevalence with national-level estimates (e.g., ISTAT) suggest that the sample remains broadly representative of the Italian population. Furthermore, the scenario analysis remains valid for assessing the economic impact of increasing disease complexity. Additionally, the hypothetical nature of scenario assumptions means that our cost projections are illustrative rather than predictive. Indirect costs (e.g., productivity loss, informal care) were not considered. Finally, generalizability may be limited outside of Italy, where health system structures differ.

## Conclusion

This study, based on real-world administrative data from Italian healthcare bodies, enabled the assessment of epidemiological patterns and healthcare costs associated with T2D, HF, and CKD, either as individual conditions or in various multimorbidity combinations. By leveraging these comprehensive datasets, an integrated methodological approach of retrospective analysis and scenario analysis was developed. This allowed us to explore the potential economic impact

of increasing clinical complexity in multimorbid patients. The results projected a substantial increase in healthcare expenditures along with the progression from single diseases to multimorbid conditions. The scenario-based projections, though hypothetical in nature, serve as a valuable exploratory tool to support health policy planning and decision-making. This simulation highlights the urgent need to address the growing burden of chronic disease through integrated care strategies, early diagnosis, and the adoption of cost-effective interventions tailored to complex patient profiles. Real-world data, when used in a methodologically rigorous and privacy-compliant manner, provides a powerful foundation for understanding current and future healthcare dynamics and can inform the development of public health policies that better respond to the challenges of population aging and multimorbidity.

## Disclosures

**Conflict of interest:** All the authors declare no conflict of interest.

**Financial support:** The present work did not receive any financial support.

**Authors' Contributions:** Conceptualization: VP, LDE; Formal analysis and investigation: VP, CR, MC, ACL; Methodology and data analysis: CR, ML; Manuscript drafting and editing: MC; Supervision: VP, ACL, LDE.

All authors read and approved the final manuscript for publication.

**Data Availability Statement:** The data supporting the findings of this article are available at aggregated level from the authors upon reasonable request and with permission of the participating healthcare entities. Requests to access should be directed to corresponding author.

## References

- World Health Organization (WHO) - Report of the Global Survey on the Progress in Chronic Disease Prevention and Control (2007). [Online](#) (Accessed February 2025)
- World Health Organization (WHO) - World report on Ageing and Health (2015). [Online](#) (Accessed February 2025)
- World Health Organization (WHO) - Non-communicable diseases (NCDs). [Online](#) (Accessed February 2025)
- Sun X, Li X. Editorial: aging and chronic disease: public health challenge and education reform. *Front Public Health*. 2023;11:1175898. [CrossRef PubMed](#)
- Hajat C, Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: a narrative review. *Prev Med Rep*. 2018;12:284-293. [CrossRef PubMed](#)
- Maresova P, Javanmardi E, Barakovic S, et al. Consequences of chronic diseases and other limitations associated with old age - a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1431. [CrossRef PubMed](#)
- Maynou L, Street A, García Altés A. Living longer in declining health: factors driving healthcare costs among older people. *Soc Sci Med*. 2023;327:115955. [CrossRef PubMed](#)
- Pasea L, Dashtban A, Mizani M, et al. Risk factors, outcomes and healthcare utilization in individuals with multimorbidity including heart failure, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a national electronic health record study. *Open Heart*. 2023;10(2):e002332. [CrossRef PubMed](#)
- Ofori-Asenso R, Chin KL, Curtis AJ, et al. Recent patterns of multimorbidity among older adults in high-income countries. *Popul Health Manag*. 2019;22(2):127-137. [CrossRef PubMed](#)
- Norhammar A, Bodegard J, Eriksson JW, et al. CaReMe Cardio-renal Investigators. Cost of healthcare utilization associated with incident cardiovascular and renal disease in individuals with type 2 diabetes: a multinational, observational study across 12 countries. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1277-1287. [CrossRef PubMed](#)
- Istituto Superiore di Sanità (ISS). Chronic diseases and ageing. [Online](#) (Accessed February 2025)
- Abbatati C, Nieddu L, Monasta L. Measures of type 2 diabetes burden in Italy assessed using the AMD dataset over a twelve year span across the Great Recession. *Sci Rep*. 2024;14(1):4901. [CrossRef PubMed](#)
- Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, et al., under the mandate of the Italian Diabetes Society. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001191. [CrossRef PubMed](#)
- Lahoz R, Fagan A, McSharry M, et al. Recurrent heart failure hospitalizations are associated with increased cardiovascular mortality in patients with heart failure in Clinical Practice Research Datalink. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1688-1699. [CrossRef PubMed](#)
- Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, et al. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(3):245-248. [CrossRef PubMed](#)
- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Re-hospitalization for heart failure: problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):391-403. [CrossRef PubMed](#)
- Bhosale KH, Nath RK, Pandit N, et al. Rate of re-hospitalization in 60 days of discharge and its determinants in patients with heart failure with reduced ejection fraction in a tertiary care centre in India. *Int J Heart Fail*. 2020;2(2):131-144. [CrossRef PubMed](#)
- Piccinni C, Antonazzo IC, Simonetti M, et al. The burden of chronic heart failure in primary care in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(2):171-178. [CrossRef PubMed](#)
- 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](#)
- Zhang R, Mamza JB, Morris T, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. *BMC Med*. 2022;20(1):63. [CrossRef](#)
- Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):236. [CrossRef PubMed](#)
- Italian Institute of Statistics (ISTAT). Demographic indicators - Year 2023. [Online](#) (Accessed February 2025)
- Banstola A, Anokye N, Pokhrel S. The economic burden of multimorbidity: protocol for a systematic review. *PLoS One*. 2024;19(5):e0301485. [CrossRef](#) (Accessed February 2025)
- Luo Y, Huang Z, Liu H, et al. Development and validation of a multimorbidity index predicting mortality among older Chinese adults. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:767240. [CrossRef PubMed](#)
- Zamorano P, Espinoza MA, Varela T, et al. Economic evaluation of a multimorbidity patient centered care model implemented in the Chilean public health system. *BMC Health Serv Res*. 2023;23(1):1041. [CrossRef PubMed](#)
- Tran PB, Kazibwe J, Nikolaidis GF, et al. Costs of multimorbidity: a systematic review and meta-analyses. *BMC Med*. 2022;20(1):234. [CrossRef PubMed](#)



27. Correale M, Paolillo S, Mercurio V, et al. Comorbidities in chronic heart failure: an update from Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure. *Eur J Intern Med.* 2020;71:23-31. [CrossRef PubMed](#)
28. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(10):576-590. [CrossRef PubMed](#)
29. Cheng X, Yang Y, Schwebel DC, et al. Population ageing and mortality during 1990-2017: a global decomposition analysis. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003138. [CrossRef PubMed](#)
30. Li R, Cheng X, Yang Y, et al. Global deaths associated with population aging - 1990-2019. *China CDC Wkly.* 2023;5(51):1150-1154. [CrossRef PubMed](#)
31. Handelsman Y, Butler J, Bakris GL, et al. Early intervention and intensive management of patients with diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. *J Diabetes Complications.* 2023;37(2):108389. [CrossRef PubMed](#)
32. Misra S, Aguilar-Salinas CA, Chikowore T, et al. The case for precision medicine in the prevention, diagnosis, and treatment of cardiometabolic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(11):836-847. [CrossRef PubMed](#)
33. Whaley-Connell A, Nistala R, Chaudhary K. The importance of early identification of chronic kidney disease. *Mo Med.* 2011;108(1):25-28. [PubMed](#)
34. Levin A, Okpechi IG, Caskey FJ, et al. Perspectives on early detection of chronic kidney disease: the facts, the questions, and a proposed framework for 2023 and beyond. *Kidney Int.* 2023;103(6):1004-1008. [CrossRef PubMed](#)
35. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: a clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(11):1891-1898. [CrossRef PubMed](#)
36. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2767-2778. [CrossRef](#)
37. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Heart failure in the Veneto region of Italy: analysis of therapeutic pathways and the utilization of healthcare resources. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020;20(5):499-505. [CrossRef PubMed](#)
38. Dovizio M, Leogrande M, Degli Esposti L. Heart failure and economic impact: an analysis in real clinical practice in Italy. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2024;11(1). [CrossRef PubMed](#)
39. Vider E, Sapir R, Mosseri E, et al. Current perspectives of the use of sodium-glucose transport-2 inhibitors for patients with heart failure and chronic kidney disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;79(3):247-253. [CrossRef PubMed](#)
40. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: a practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol.* 2022;351:66-70. [CrossRef PubMed](#)
41. Stewart SF, Moon Z, Horne R. Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health.* 2023;38(6):726-765. [CrossRef PubMed](#)
42. Nyma Z, Kitaoka K, Yano Y, et al. J-CKD-DB study collaborative. Evaluating the associations between compliance with CKD guideline component metrics and renal outcomes. *Sci Rep.* 2024;14(1):11481. [CrossRef PubMed](#)

# I tetti sulla spesa per i farmaci nel quadro delle azioni di governo dell'assistenza farmaceutica: criticità e opzioni per una riforma

Claudio Jommi 

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

## Introduzione

Le evidenze empiriche sul governo dell'assistenza farmaceutica e, nello specifico, sull'accesso ai farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono abbastanza confortanti.

Secondo i dati Efpia/Iqvia, considerando le sole nuove molecole approvate a livello europeo tra il 2020 e il 2023, l'Italia ha un tasso di rimborso dell'83%, secondo solo a quello della Germania (90%), contro una media UE del 46% e valori del 71% in Spagna, del 65% in Inghilterra e del 60% in Francia. Anche i tempi di valutazione e negoziazione (439 giorni in media) risultano superiori, tra i maggiori Paesi europei, alla Germania (128) e all'Inghilterra (411) a fronte di 597 e 616 giorni rispettivamente in Francia e in Spagna (1). I dati di confronto internazionale vanno interpretati con grande cautela. La presenza di farmaci in prontuario non comporta necessariamente l'accesso dei pazienti al farmaco, che può essere ritardato per effetto delle politiche a livello regionale e/o per la non sufficiente disponibilità di risorse. Sarebbe interessante conoscere l'effettivo tasso di utilizzo del farmaco da parte della popolazione eleggibile al trattamento, ma questo dato non è disponibile. La Germania prevede l'immediato rimborso dei farmaci autorizzati (peraltro all'indicazione approvata a livello europeo) e la negoziazione successiva di sconti rispetto al prezzo liberamente determinato dalle imprese (procedura Amnog). I tempi di accesso e il tasso di rimborso sono quindi, per definizione, rispettivamente minori e maggiore che negli altri Paesi, dove il rimborso può essere previsto per una popolazione e un setting più ristretti. I dati Efpia/Iqvia rilevano in effetti la presenza di rimborso su indicazione più "ristretta" rispetto a quella approvata, ma il valore per alcuni Paesi può essere sottostimato: per esempio, per l'Italia si riporta che per l'8% dei farmaci è prevista una rimborsabilità ristretta, ma è molto probabile che il dato non includa le restrizioni specificate nelle schede di eleggibilità del registro farmaci e non riportate in Determina di Prezzo

e Rimborso (P&R). Infine, nel conteggio dei tempi, non vengono presi in considerazione quelli (potenzialmente negativi) collegati all'accesso anticipato e rimborsato ai farmaci. È comunque positivo che il SSN metta a disposizione quasi tutti i nuovi farmaci approvati.

Una seconda evidenza empirica riguarda la valutazione dell'innovatività. L'ultimo contributo in materia ha confermato e rafforzato studi precedenti, evidenziando una sostanziale coerenza interna nelle valutazioni (assenza di fattori confondenti nel giudizio) e come il Valore Terapeutico Aggiunto (VTA) e la Qualità delle Prove siano i criteri più impattanti sul giudizio di innovatività (2). Le evidenze empiriche mostrano anche che, per i farmaci innovativi, la valutazione del VTA è molto simile a quella di altri Paesi (Francia e Germania) (3).

Più incerte sono invece le evidenze empiriche sul ruolo del "valore" nella determinazione del prezzo dei farmaci. Un primo studio su farmaci antitumorali, approvati tra il 2010 e il 2016 (30 nuovi farmaci/35 indicazioni) ha evidenziato l'assenza di una correlazione tra costo annuo di trattamento e *Progression-Free Survival* (PFS)/*Overall Survival* (4). Al contrario, un secondo studio, sempre su farmaci antitumorali lanciati sul mercato nel 2015-2017 (37 nuovi farmaci/58 indicazioni) ha evidenziato come la variazione della PFS sia, nell'analisi multivariata, la variabile esplicativa più importante del costo del trattamento (5). Un terzo studio, focalizzato sui farmaci a designazione orfana, rimborsati tra il 2014 e il 2019 (58 nuovi farmaci/63 indicazioni), mostra come il costo annuo del trattamento (al netto dello sconto e degli effetti previsti di *Managed Entry Agreement*, MEA) sia correlato al VTA solo nell'analisi univariata, mentre tale correlazione scompare nell'ambito della regressione multipla, dove agisce di più la dimensione della popolazione target (6). Un ultimo studio condotto su tutti i farmaci rimborsati tra ottobre 2016 e gennaio 2021 e per i quali le imprese hanno sottomesso evidenze di costo-efficacia all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (48 Dossier) ha dimostrato che la dimensione del rapporto incrementale di costo-efficacia pre-negoziazione (se  $\geq 40.000$  €/QALY, *Quality Adjusted Life Years*) è il principale driver di variazione di prezzo tra quello richiesto dalle imprese e quello effettivamente ottenuto (7). L'Italia non è l'unico Paese a mostrare incertezza sul ruolo del valore nella determinazione dei prezzi: in Francia il ranking di VTA (un premio di prezzo rispetto alle alternative terapeutiche è ammesso solo in caso di VTA almeno moderato) ha un ruolo non del tutto chiaro

Received: August 6, 2024

Accepted: August 25, 2025

Published online: September 26, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi

email: [claudio.jommi@uniupo.it](mailto:claudio.jommi@uniupo.it)



sul differenziale di prezzo di un farmaco rispetto alle alternative terapeutiche (8,9). Le evidenze sono più chiare per la Germania, anche se piuttosto datate (10): il differenziale medio di prezzo tra nuovo farmaco e alternativa identificata all'interno della procedura Amnog si riduce in funzione del ranking di VTA con premi di prezzo riconosciuti anche in caso di VTA non quantificabile o assente (ora non più possibile secondo la recente riforma del sistema Amnog).

I tetti di spesa

Uno degli elementi che ha caratterizzato il sistema di governo dell'assistenza farmaceutica in Italia è rappresentato dai tetti di spesa sulla farmaceutica.

L'introduzione di un tetto programmato della spesa farmaceutica è avvenuta per la prima volta con la Legge 278/1993; la successiva Legge 449/1997 ha introdotto un sistema di ripiano dello sfondamento del tetto. La Legge 405/2001 ha parametrato il tetto di spesa farmaceutica alla "spesa" del SSN, riferendolo alla sola assistenza farmaceutica territoriale (13%). La Legge 222/2007 ha introdotto un tetto sulla spesa farmaceutica ospedaliera (2,4%) agganciando il tetto, come per la territoriale, alle risorse del SSN al netto di quelle non rendicontate dalle aziende sanitarie. La Legge 232/2016 ha riarticolato i due tetti in assistenza convenzionata (7,96%) e in acquisti da parte delle aziende sanitarie (pubbliche) (14,95%). La Legge 145/2018 ha introdotto un tetto di spesa specifico per i gas medicinali (0,2%). La Legge 234/2021 ha previsto il principio per cui le percentuali di finanziamento della farmaceutica possono essere rideterminate sulla base dell'andamento del mercato dei farmaci e del fabbisogno assistenziale. I tetti sono stati riarticolati fino alle Legge 213/2023, con un incremento delle risorse complessive per la farmaceutica dal 14,85% nel 2021 al 15,3% nel 2024 e un aumento fino all'8,3% per gli acquisti di aziende sanitarie con una contestuale riduzione al 6,8% del tetto sulla spesa convenzionata.

Lo sfondamento del tetto sulla territoriale e, poi, sulla convenzionata dovrebbe essere coperto da tutta la filiera in proporzione ai margini sul prezzo al pubblico (netto di IVA). Il tetto sulla territoriale è stato sfondato solo nel 2015. Lo sfondamento del tetto sugli acquisti è invece per il 50% a carico delle regioni (con spesa di fatto sostenuta e "finanziata" indirettamente dalle assegnazioni per altri livelli/sottolivelli assistenziali) e per il 50% a carico delle imprese in proporzione al fatturato generato al netto della spesa per farmaci innovativi e della spesa per farmaci nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell'Unione Europea.

Lo sfondamento cumulato dal 2019 al 2024 (periodo temporale per il quale sono disponibili i dati di monitoraggio AIFA) è stato superiore ai 17,5 miliardi rispetto alle risorse assegnate, con un'incidenza media di poco superiore al 30%. Il payback cumulato a carico delle imprese è stato quindi pari a 8,8 miliardi di euro (Tab. 1). Lo sfondamento del tetto di spesa è dovuto in parte a una crescita della spesa superiore al tetto, ma anche e soprattutto a un sottofinanziamento della spesa per acquisti: il tetto, fin dall'inizio, è stato fissato su valori di molto inferiori alla spesa consuntivata nell'anno precedente, predeterminando di fatto uno sfondamento del tetto di spesa.

TABELLA 1 - Evoluzione del tetto di spesa farmaceutica per acquisti diretti e della relativa spesa (2019-2024)\*

| Anno    | Spesa  | Δ%    | Tetto  | Δ%    | Sfond  | % Sfond su tetto |
|---------|--------|-------|--------|-------|--------|------------------|
| 2024    | 15.056 | 12,2% | 11.040 | 8,8%  | 4.016  | 36%              |
| 2023    | 13.422 | 9,7%  | 10.143 | 6,4%  | 3.279  | 32%              |
| 2022    | 12.239 | 8,1%  | 9.533  | 3,0%  | 2.706  | 28%              |
| 2021    | 11.318 | 4,9%  | 9.251  | 15,6% | 2.067  | 22%              |
| 2020    | 10.791 | 2,2%  | 8.000  | 2,0%  | 2.792  | 35%              |
| 2019    | 10.563 | -     | 7.840  | -     | 2.723  | 35%              |
| 2019-24 |        | 42,5% | -      | 40,8% | 17.582 | 32%              |

Fonte: Nostra elaborazione sui dati di monitoraggio della spesa farmaceutica ([Online](#) e [Online](#). Accessed September 2025).

\*La spesa si riferisce agli acquisti diretti da parte delle aziende sanitarie pubbliche al netto degli sconti e dei payback associati ai MEA.

I tetti di spesa per la farmaceutica vengono distribuiti alle regioni sulla base dell'assegnazione complessiva per altri livelli o sottolivelli assistenziali (che, a loro volta, dipendono dalla popolazione semplice/ponderata per fasce di età, con ponderazione diversa per livello e sottolivello assistenziale). Nel 2024 la definizione delle assegnazioni alle regioni è formalmente avvenuta con Delibera CIPESS (Comitato interministeriale per la programmazione economica e lo sviluppo sostenibile) 88 del 19 dicembre 2024. Il *payback* associato allo sfondamento del tetto è stato allocato nel passato su base capitaria. Tale assegnazione, ai sensi del Decreto Ministeriale del 4/2/2025, avviene ora per il 50% sulla base della quota capitaria e per il 50% in proporzione allo sfondamento del tetto. La nuova metodologia di assegnazione è stata retroattivamente applicata a partire dal *payback* relativo alla spesa del 2023. Nel 2024 (e, di fatto, in gran parte degli anni precedenti) il tetto è stato sfondato in tutte le regioni.

L'Italia non è l'unico Paese ad avere introdotto livelli di spesa farmaceutica programmata (11). In Francia, nell'ambito della programmazione complessiva della spesa sostenuta dalle Casse Mutue, viene definito un accordo di crescita del fatturato delle imprese farmaceutiche sulla base della *pipeline*, i trend demografici ed epidemiologici, e del target di crescita della spesa sanitaria con esclusione dei farmaci a maggiore valore terapeutico aggiunto. Nel Regno Unito lo storico PPRS (*Pharmaceutical Pricing Regulation Scheme*) è stato sostituito dal VPAS (*Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access*), un accordo tra l'ABPI (*Association of the British Pharmaceutical Industry*) e il Ministero della Salute che prevede un tasso di crescita del mercato per farmaci con obbligo di prescrizione (con successivi accordi con le singole imprese). In caso di sfondamento sono previsti, a scelta dell'azienda, un *payback* in formato *cash* o un abbattimento dei prezzi/aumento degli sconti confidenziali. Non esiste però alcun Paese, come l'Italia, che ha previsto tetti di spesa sulla farmaceutica definiti come incidenza sul finanziamento per il sistema sanitario pubblico, anche se la normativa ha previsto negli ultimi anni la rideterminazione dei tetti (espressi sempre come incidenza sulle risorse del SSN) sulla base dell'andamento del mercato e del fabbisogno assistenziale.



## Quali elementi critici e quali possibili soluzioni

Il sistema dei tetti di spesa sulla farmaceutica rappresenta un potente strumento di contenimento della spesa a breve e, di fatto, una misura di finanziamento aggiuntivo generato dal *payback* a carico delle imprese. Inoltre la presenza di un tetto, se opportunamente definito, può rappresentare una sorta di *pool* di “risorse garantite” per il farmaco.

Tuttavia, i tetti presentano forti criticità.

In termini generali, i tetti sui fattori produttivi sostengono implicitamente un’allocazione predeterminata delle risorse senza considerare l’interazione tra i diversi fattori e orientata al solo controllo della spesa. A questo si aggiungono la definizione di due tetti che ancora oggi non riflettono la dimensione relativa del mercato e l’assenza di sistemi di compensazione tra tetti (l’avanzo sulla convenzionata non può, neanche parzialmente, compensare lo sfondamento sugli acquisti). La terza criticità è che i tetti vengono parametrati al finanziamento del SSN, anche se questo è parzialmente superato dal principio che l’incidenza sulle risorse possa essere rideterminata sulla base dell’andamento del mercato e del fabbisogno. Se così fosse, però, il gap tra spesa storica e finanziamento sugli acquisti dovrebbe essere completamente recuperato, visto che il mercato dei farmaci acquistati dalle aziende sanitarie è destinato comunque a crescere. Il quarto elemento, più specifico, è che l’attuale sistema dei tetti presenta elementi di iniquità comparativa tra regioni. Il tetto sugli acquisti si riferisce alle sole aziende sanitarie pubbliche: la spesa per acquisti (e lo sfondamento dei tetti) è quindi comparativamente meno elevata nelle regioni in cui è presente una quota importante di privato accreditato. In assistenza convenzionata la remunerazione della farmacia di comunità è “parte” della spesa, mentre le tariffe applicate per la Distribuzione per Conto (DPC) non sono aggiunte alla spesa per acquisti diretti. A questo si aggiunge l’inclusione, nel calcolo della spesa territoriale e poi convenzionata, della spesa a carico dei pazienti per compartecipazioni regionali in forma di quota fissa. L’ultima norma che prevede che il *payback* sia assegnato per il 50% sulla base dell’entità dello sfondamento introduce un elemento potenzialmente distortivo sui comportamenti regionali. Il quinto elemento è la complessità del sistema di *payback*. Le diverse clausole di salvaguardia (farmaci innovativi, farmaci nel registro dei medicinali orfani per uso umano dell’Unione Europea), hanno tutte un razionale, ma aumentano la percezione di iniquità di gestione dei portafogli di impresa. Infine, la ridefinizione dei tetti di spesa da territoriale/ospedaliera a convenzionata/acquisti diretti ha sensibilmente migliorato le problematiche dei flussi, che costringevano nel passato a distinguere tra acquisti per distribuzione diretta e DPC e acquisti per uso in ambito ospedaliero. Rimangono tuttavia elementi di incertezza: per esempio la spesa per farmaci in Lista 648 non viene scorporata dagli acquisti diretti.

Quali possono essere le possibili opzioni per il futuro? Nel 2016 l’Osservatorio Farmaci del Cergas Bocconi aveva tracciato alcuni possibili step di riforma del sistema dei tetti: accorpamento dei due tetti (allora per spesa territoriale/ospedaliera), trasformazione del tetto in target di crescita

del mercato e, in termini generali, superamento nel lungo periodo del sistema di obiettivi specifici per fattori produttivi per le regioni e, indirettamente, per le aziende sanitarie (12).

Tale proposta di riforma è ancora attuale e può essere ulteriormente qualificata. L’accorpamento dei tetti consente di semplificare il processo e di “recuperare” la mancata compensazione tra avanzo/disavanzo. Questo ha ovviamente due implicazioni. In primo luogo, a risorse complessive per la farmaceutica immutate (come incidenza sul finanziamento del SSN) si riduce complessivamente il *payback*. In secondo luogo aziende fino a oggi non impattate dal *payback*, in quanto con portafoglio rappresentato da farmaci erogati dalle farmacie aperte al pubblico in assistenza convenzionata, contribuirebbero, in caso di sfondamento, insieme alle imprese fino a oggi maggiormente colpite. Il tetto dovrebbe poi recuperare, almeno parzialmente, il consistente gap tra spesa consuntivata l’anno precedente e risorse messe a disposizione della farmaceutica (indicativamente 2,4 miliardi di euro nel 2024). La valutazione dei trend di mercato e del fabbisogno sanitario, per la rideterminazione del tetto di spesa sulla farmaceutica, può avvalersi dell’Ufficio Attività di Analisi e Previsione (Area Strategia ed Economia del Farmaco) di AIFA. L’attività di Horizon Scanning, attualmente focalizzata sulla tracciatura dei farmaci in arrivo sul mercato, potrebbe ulteriormente qualificarsi sulla componente di valutazione di impatto sulla spesa, ai fini della ridefinizione del tetto di spesa unico sulla farmaceutica. Il processo potrebbe poi riarticolarsi su un’ipotesi di tasso di crescita atteso del mercato, rispetto a quello di incidenza sulle risorse del SSN. Infine, nel lungo periodo andrebbe abbandonato il sistema di tetti/target di spesa per fattori produttivi, responsabilizzando le regioni e le aziende sanitarie sulla gestione delle risorse complessive per i servizi sanitari.

## Conclusioni

Il governo dell’assistenza farmaceutica in Italia presenta diversi elementi positivi. Sono rimborsabili più farmaci rispetto a tutti i Paesi europei, con la sola eccezione della Germania, modello peculiare, essendo i farmaci inizialmente rimborsati a prezzo liberamente determinato dalle imprese. È stato introdotto un sistema esplicito di prioritizzazione dell’accesso per i farmaci qualificati come “innovativi” sulla base di criteri trasversali alle aree terapeutiche. È stato adottato un approccio multi-attributo nel processo valutativo e negoziale dei prezzi, anche se relativamente poco strutturato e con evidenze empiriche incerte circa il legame tra prezzo e valore.

Un elemento critico è la presenza di tetti di spesa sulla farmaceutica. È un fattore critico non solo in quanto è coerente con una logica di responsabilizzazione su obiettivi di spesa per fattori produttivi, ma anche per come i tetti sono stati declinati nel SSN, rispetto a quanto avviene in altri Paesi: tetti come quota delle risorse per il SSN e articolazione in due tetti di cui uno (acquisto di farmaci da parte delle aziende sanitarie) decisamente sottostimato, con assegnazioni di 1,5-2,5 miliardi inferiori rispetto alla spesa consuntivata per l’anno precedente.

È importante riflettere sulla tenuta futura del sistema dei tetti di spesa. Questo contributo, riprendendo un'ipotesi di percorso di riforma già elaborato nel passato, ha fornito una proposta di revisione del sistema dei tetti, finalizzata a passare da una logica di tetti per fattori a una di responsabilizzazione complessiva sull'uso delle risorse nel SSN e a valorizzare tutte le competenze tecniche presenti in AIFA per tradurre l'attività di Horizon Scanning in un'attività che possa supportare la valutazione previsionale di impatto dei nuovi farmaci sulla spesa.

## Disclosures

**Conflict of interest:** CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK Roche, Sanofi, outside the submitted work.

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

## Bibliografia

1. Newton M, Stoddart K, Travaglio M, Troein VP. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2024. [Online](#) (Accessed August 2025)
2. Jommi C, Galeone C. The Evaluation of Drug Innovativeness in Italy: Key Determinants and Internal Consistency. *Pharmaco-Econom Open*. 2023;1(3):373-381. [CrossRef](#)
3. Casilli G, Lidonnici D, Jommi C, De Nigris M, Genazzani AA. Do France, Germany, and Italy agree on the added therapeutic value of medicines? *Int J Technol Assess Health Care*. 2023; 39(1):e54. [CrossRef](#)
4. Trotta F, Mayer F, Barone-Adesi F, et al. Anticancer drug prices and clinical outcomes: a cross-sectional study in Italy. *BMJ Open*. 2019;9(12):e033728. [CrossRef](#)
5. Russo P, Marcellusi A, Zanuzzi M, et al. Drug Prices and Value of Oncology Drugs in Italy. *Value Health*. 2021;24(9):1273-1278. [CrossRef](#)
6. Jommi C, Listorti E, Villa F, et al. Variables affecting pricing of orphan drugs: the Italian case. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):439. [CrossRef](#)
7. 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](#)
8. Rodwin MA, Mancini J, Duran S, et al. The use of 'added benefit' to determine the price of new anti-cancer drugs in France, 2004-2017. *Eur J Cancer*. 2021;145:11-18. [CrossRef](#)
9. Korchagina D, Millier A, Vataire AL, Aballea S, Falissard B, Toumi M. Determinants of orphan drugs prices in France: a regression analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):75. [CrossRef](#)
10. Lauenroth VD, Stargardt T. Pharmaceutical Pricing in Germany: How Is Value Determined within the Scope of AMNOG? *Value Health*. 2017;20(7):927-935. [CrossRef](#)
11. Armeni P, Costa G, Jommi C, et al. L'evoluzione del finanziamento dei farmaci in Italia. Rapporto OASI. Egea; 2023. [Online](#) (Accessed August 2025)
12. Amoroso N, Armeni P, Costa F, et al. Il governo dell'assistenza farmaceutica in Italia: possibili traiettorie di cambiamento. Rapporto OASI 2016. Egea; 2016. [Online](#) (Accessed August 2025)

# Conseguenze economiche dell'introduzione del dispositivo JADA® come trattamento alternativo per la gestione dell'emorragia postpartum in Italia

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Giulio Guarnotta<sup>2</sup>, Carlo Tomino<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, DISFARM, University of Milan, Milan - Italy

<sup>2</sup>Faculty of Economics, Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, University of Camerino, Camerino - Italy

## Economic consequences of the introduction of the JADA® device for the management of postpartum haemorrhage in Italy

**Introduction:** Postpartum Haemorrhage (PPH) represents one of the leading causes of maternal mortality globally. In addition to standard guidelines treatments of PPH, the JADA® device has proven to be clinically and economically effective. The objective of this study was to develop a budget impact model (BIM) to assess the economic impact of the introduction of the JADA® device in the Italian context.

**Methods:** The analysis was developed through a 3-year budget impact model through the perspective of the National Health System. The model considered three different treatment strategies: 1) administration of uterotonics/tranexamic acid and application of the uterine *balloon* tamponade; 2) administration of uterotonics/tranexamic acid only; 3) administration of uterotonics/tranexamic acid and use of the JADA® device. For each strategy, in case of failure to stop bleeding, the model included the transition of patients to surgical procedures. Cost estimates were obtained considering a PPH rate of 10%.

**Results:** The introduction of the JADA® device for the management of PPH would generate a significant reduction in healthcare expenditure, with a cumulative saving of 32.96 million € over 3 years and total savings of 295.64 € per eligible birth.

**Conclusions:** The analysis showed that the introduction of the JADA® device for the management of PPH in Italy could lead to a reduction in the healthcare expenditure.

**Key words:** Budget impact model, JADA® device, Postpartum haemorrhage, Postpartum management

## Introduzione

L'Emorragia Postpartum (Postpartum Haemorrhage, PPH) è caratterizzata da un sanguinamento anomalo durante il parto e rappresenta il 20% dei casi di mortalità materna in tutto il mondo (1-4). Globalmente, la PPH genera complicanze tra l'1% e il 10% di tutte le nascite (5). Nel 2013 è stato istituito dall'ISS un sistema di sorveglianza attiva, che mediante un approccio prospettico consente una analisi quantitativa e qualitativa del fenomeno. La sorveglianza attiva dal 2013 al 2017 ha identificato 22 decessi da emorragia ostetrica responsabili del 20,7% del totale delle morti materne (ItOSS 2019). Questo decremento delle morti ascrivibili all'emorragia

potrebbe rappresentare un primo importante risultato delle attività che il sistema di sorveglianza ISS-regioni, insieme ad altre iniziative regionali e aziendali messe in atto negli ultimi anni, ha promosso con l'obiettivo di ridurre le morti evitabili da emorragia ostetrica (6). La definizione della PPH non è univoca in quanto varia in base alle Linee Guida specifiche per ogni Paese. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce PPH una perdita di sangue materno in una quantità superiore o uguale a 500 mL che si verifica nelle 24 ore successive al parto e PPH secondaria i casi di emorragia manifestatisi tra le 24 ore e le 12 settimane dal parto (3). Le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) definiscono la PPH distinguendola in PPH minore, quando la perdita è compresa tra i 500 e i 1.000 mL, e maggiore, quando la perdita è superiore a 1.000 mL (7).

Il riconoscimento precoce del sanguinamento anomalo dovuto alla PPH e la sua gestione immediata rappresentano attività essenziali per evitare esiti clinici sfavorevoli e migliorare gli esiti materni (3).

In Italia, le Linee Guida per la gestione della PPH si basano su evidenze scientifiche che prevedono interventi terapeutici come la somministrazione di farmaci, l'esecuzione di

Received: December 23, 2024

Accepted: September 9, 2025

Published online: October 7, 2025

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Giulio Guarnotta

email: [giulio.guarnotta@uniroma2.it](mailto:giulio.guarnotta@uniroma2.it)



manovre fisiche (p. es., massaggio uterino) e, in casi estremi, il ricorso a interventi chirurgici. Il trattamento di prima linea della PPH prevede l'utilizzo iniziale dei farmaci, al fine di favorire la contrazione dell'utero e di facilitare la gestione dell'emorragia (7); nei casi in cui i trattamenti di prima linea risultino insufficienti per l'arresto del sanguinamento, è necessario utilizzare i farmaci di seconda linea in base alle condizioni cliniche della paziente. Se il sanguinamento persiste è opportuno procedere con l'applicazione di un *balloon* intrauterino, solo dopo aver escluso la presenza di lacerazioni, di rottura dell'utero o di ritenzione di materiale placentare (7). Il tamponamento con *balloon* intrauterino consiste nell'applicazione di un palloncino gonfiabile inserito nella cavità uterina e successivamente riempito con soluzione salina o acqua sterile. Il *balloon* agisce provocando una pressione verso l'esterno contro la parete uterina, determinando una compressione della superficie di sanguinamento e lo stiramento delle cellule muscolari uterine. Il tempo di permanenza richiesto è di 12-24 ore e determina un lungo monitoraggio della paziente e un aumentato rischio di espulsione e/o dislocazione del dispositivo, lacerazioni, perforazioni e infezioni (8-10). In caso di fallimento nella gestione della PPH con trattamento farmacologico e *balloon* intrauterino, è fortemente raccomandato il ricorso a procedure chirurgiche come la legatura dei vasi pelvici, l'embolizzazione arteriosa selettiva e, nei casi più gravi, l'isterectomia (7). Una nuova strategia di tamponamento utilizzata prima di ricorrere a interventi chirurgici è rappresentata dal dispositivo JADA® che, attraverso un meccanismo vacuum-based applicato tramite un anello intrauterino in silicone e garantito da un sigillo cervicale, genera una fisiologica contrazione uterina al fine di restringere i vasi sanguigni miometriali e bloccare il sanguinamento (11). Una volta inserito, il dispositivo JADA® permette un controllo ininterrotto del collasso uterino e una costante valutazione della perdita ematica attraverso una via di drenaggio intrauterina collegata ad un contenitore di aspirazione graduato, con un tempo di permanenza nell'utero che varia da un minimo di 1,5 ore a un massimo di 24 ore, in relazione allo stato clinico della paziente (11); inoltre, il trattamento poco invasivo del dispositivo JADA® permette di ridurre il rischio di complicazioni e di eventi avversi, facilitando la gestione della PPH (11).

L'efficacia e la sicurezza del dispositivo JADA® sono state valutate in due studi condotti su dati real-world. Il primo, uno studio multicentrico prospettico condotto nel 2017 negli Stati Uniti su 107 donne di età ≥18 anni, ha riportato un tasso di successo del 94,4% nel controllo della PPH senza necessità di ulteriori interventi (12). Il secondo studio, condotto su 800 pazienti, ha confermato l'efficacia del dispositivo con un successo del 92,5% nei parti naturali e dell'83,7% nei cesarei, definito come controllo del sanguinamento e assenza di recidiva dopo la rimozione del dispositivo (13).

Nonostante la PPH sia una condizione rilevante dal punto di vista sociale, attualmente in Italia non sono presenti studi che abbiano valutato i costi associati al suo trattamento. Obiettivo di questo studio è stato quello di sviluppare un modello di impatto sul budget (Budget Impact Model, BIM) per determinare l'impatto economico derivante dall'introduzione del dispositivo JADA® per la gestione della PPH nel contesto italiano.

## Metodi

L'analisi è stata condotta attraverso lo sviluppo di un modello di impatto sul budget secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e considerando un orizzonte temporale di 3 anni. Il modello è stato implementato in Microsoft Excel®, seguendo le Linee Guida dell'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (14,15). L'impatto sul budget è stato stimato confrontando lo scenario attuale, caratterizzato dal mercato senza il dispositivo JADA®, rispetto allo scenario in cui il dispositivo è introdotto nella pratica clinica per la gestione della PPH. Gli input del modello sono stati reperiti principalmente dalla letteratura; dove non è stato possibile individuarli tramite questa, sono stati definiti sulla base del parere di clinici esperti.

### Popolazione eleggibile e scenari di analisi

La popolazione eleggibile al trattamento con il dispositivo JADA® in corrispondenza del primo anno di analisi fa riferimento alle nascite registrate in Italia nel 2023 (16), mentre, per l'anno 2 e 3, questa è stata ottenuta applicando un tasso di natalità pari al -1,65% (17) al numero di nascite nel 2023 e nel 2024. I casi di PPH per anno di analisi sono stati ottenuti applicando un tasso di prevalenza pari al 10% delle nascite (5). Il numero di pazienti eleggibili è risultato pari a 37.989, 37.362 e 36.139 rispettivamente nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi. In assenza di informazioni specifiche, la popolazione eleggibile oggetto di analisi comprende tutti i casi di PPH, senza effettuare alcuna distinzione per severità della condizione. All'interno del modello sono state considerate tre strategie di trattamento:

- 1) strategia 1: si assume che a tutte le pazienti che hanno ricevuto uterotonici/acido tranexamico (U/TXA) venga applicato il *balloon* intrauterino per poi procedere agli interventi chirurgici in caso di mancato arresto del sanguinamento;
- 2) strategia 2: si assume che le pazienti possano ricevere solo il trattamento con U/TXA e che, qualora questo non sia in grado di arrestare l'emorragia, venga effettuato un trattamento chirurgico;
- 3) strategia 3: tutte le pazienti sono trattate con il dispositivo JADA® dopo aver ricevuto U/TXA. Il *balloon* intrauterino è utilizzato in caso di mancato arresto dell'emorragia solo dopo l'utilizzo del dispositivo JADA®.

Nelle 3 strategie è assunto che il trattamento farmacologico fallisca nel controllo della PPH e che dunque tutte le pazienti passino alla fase di trattamento successiva (Fig. 1).

Gli scenari posti a confronto sono i seguenti:

**Scenario senza il dispositivo JADA®:** in questo scenario le pazienti possono essere trattate con la strategia 1 o con la strategia 2.

**Scenario con il dispositivo JADA®:** le pazienti possono essere trattate in alternativa con la strategia 1, con la strategia 2 o con la strategia 3.

La distribuzione delle pazienti tra le diverse strategie, differenziate per ciascuno scenario, è stata definita sulla base del parere di clinici esperti (Tab. 1). Nello scenario senza la

TABELLA 1 - Distribuzione percentuale delle pazienti per strategia e scenario di analisi.

| SCENARIO SENZA                             |        |      |        |      |        |      |
|--------------------------------------------|--------|------|--------|------|--------|------|
|                                            | Anno 1 |      | Anno 2 |      | Anno 3 |      |
|                                            | n      | %    | n      | %    | n      | %    |
| Strategia 1 ( <i>balloon</i> intrauterino) | 7.598  | 20%  | 7.472  | 20%  | 7.228  | 20%  |
| Strategia 2 (U/TXA)                        | 30.391 | 80%  | 29.890 | 80%  | 28.911 | 80%  |
| Strategia 3 (Dispositivo JADA®)            | 0      | 0%   | 0      | 0%   | 0      | 0%   |
| TOTALE                                     | 37.989 | 100% | 37.362 | 100% | 36.139 | 100% |
| SCENARIO CON                               |        |      |        |      |        |      |
|                                            | Anno 1 |      | Anno 2 |      | Anno 3 |      |
|                                            | n      | %    | n      | %    | N      | %    |
| Strategia 1 ( <i>balloon</i> intrauterino) | 1.899  | 5%   | 1.868  | 5%   | 1.807  | 5%   |
| Strategia 2 (U/TXA)                        | 30.391 | 80%  | 29.890 | 80%  | 28.911 | 80%  |
| Strategia 3 (Dispositivo JADA®)            | 5.698  | 15%  | 5.604  | 15%  | 5.421  | 15%  |
| TOTALE                                     | 37.989 | 100% | 37.362 | 100% | 36.139 | 100% |

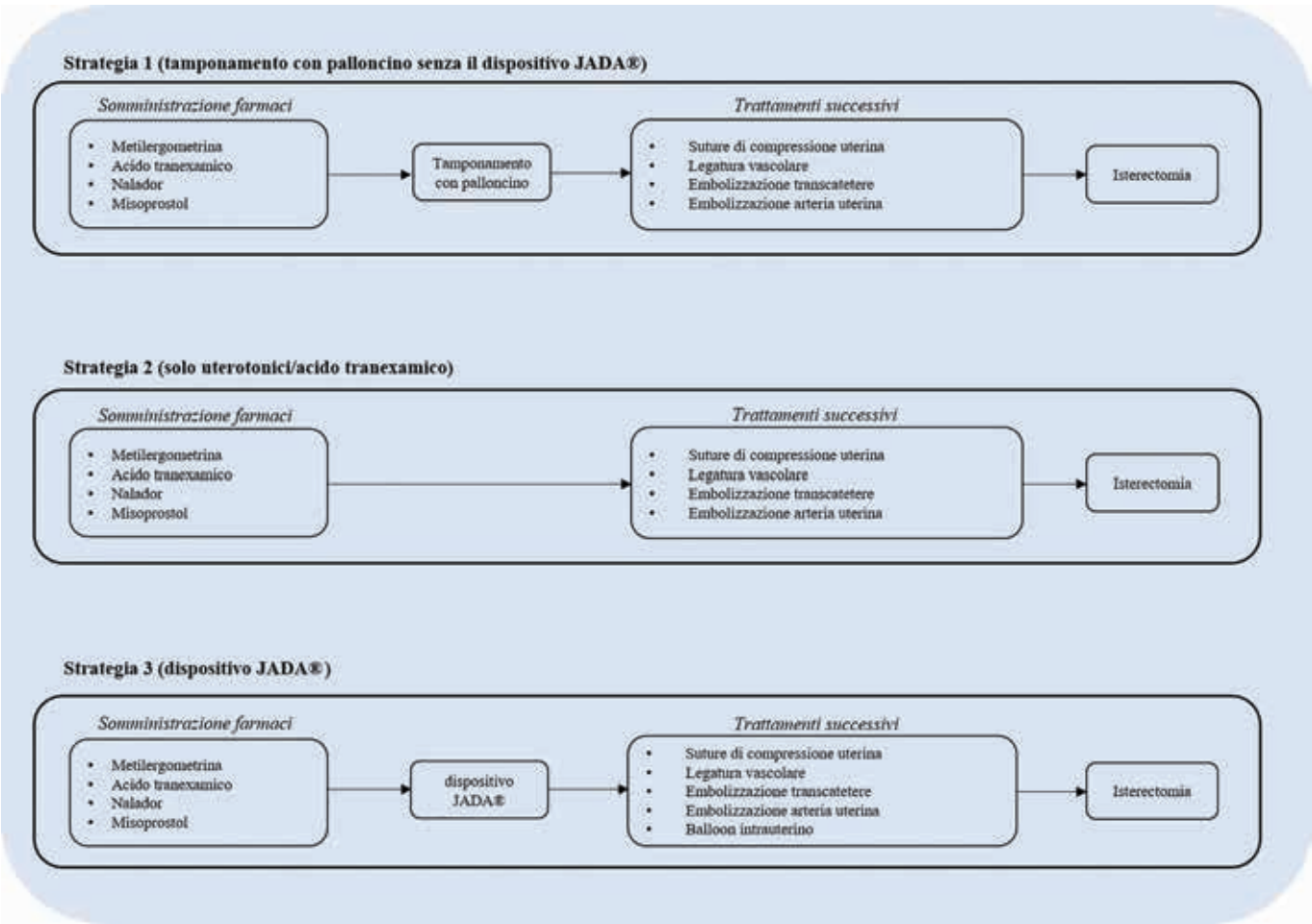


FIGURA 1 - Percorsi di trattamento considerati nel modello.

nuova tecnologia, la percentuale di pazienti trattate è stata assunta pari al 20% per la strategia 1 e all’80% per la strategia 2. Nello scenario alternativo in cui è prevista la nuova tecnologia di trattamento, la percentuale di pazienti trattate è stata assunta pari al 5% per la strategia 1, all’80% per la strategia 2 e al 15% per la strategia 3.

### **Probabilità di progressione nelle strategie di trattamento**

Ogni strategia di trattamento prevede uno specifico percorso di gestione della PPH suddiviso in fasi (Fig. 1). Durante la terapia farmacologica le pazienti possono ricevere vari tipi di farmaco (p. es., acido tranexamico, carboprost, ecc.), mentre le procedure chirurgiche prevedono diversi interventi (legatura vascolare, embolizzazione dell'arteria uterina, ecc.). La distribuzione percentuale delle pazienti nel trattamento con U/TXA e degli interventi chirurgici nelle tre strategie è stata ottenuta da uno studio osservazionale retrospettivo condotto negli Stati Uniti attraverso l'utilizzo del *Premier Healthcare Database* su una popolazione di 787.964 pazienti con diagnosi di PPH o di sanguinamento anomalo durante il parto (18).

#### **Strategia 1**

Con riferimento alla strategia 1, il modello ha assunto che tutte le pazienti siano trattate con il *balloon* intrauterino dopo aver ricevuto U/TXA. La quota di donne che progrediscono al trattamento chirurgico è stata calcolata ponderando il tasso di fallimento del *balloon* intrauterino, ottenuto da Rozenberg P. et al. (19), per la proporzione di pazienti distinte per categoria di perdita ematica (minore di 999 mL, compresa tra i 1.000 e i 1.999 mL, compresa tra i 2.000 e i 2.999 mL e superiore o uguale a 3.000 mL) e per tipo di parto (quota di parti naturali pari al 65%) (Materiale Supplementare Tab. A). La progressione all'intervento di isterectomia è stata ottenuta dal *Premier Healthcare Database* (18), mentre la percentuale di pazienti per perdita ematica e la percentuale di parti naturali sono state ottenute rispettivamente dallo studio RUBY (20) e dal rapporto SDO 2022 (21).

#### **Strategia 2**

Nella strategia 2 era previsto il solo utilizzo di U/TXA per il trattamento della PPH. La percentuale di pazienti che progredisce al trattamento chirurgico è stata ottenuta dallo studio di Hale K. et al. (22), mentre il tasso di progressione all'intervento di isterectomia è stato ottenuto dal *Premier Healthcare Database* (18).

#### **Strategia 3**

Con riferimento alla strategia 3, il modello ha assunto che tutte le pazienti, dopo aver ricevuto U/TXA, siano trattate con il dispositivo JADA<sup>®</sup>. La quota di pazienti che progrediscono al trattamento chirurgico è stata calcolata ponderando il tasso di fallimento del dispositivo JADA<sup>®</sup>, ottenuto da Goffman D. et al. (13), per la proporzione di pazienti distinte per categoria di perdita ematica e per tipo di parto (quota di parti naturali pari al 65%) (Materiale Supplementare Tab. A). La progressione all'intervento di isterectomia è stata ottenuta ponderando le percentuali di pazienti che hanno subito l'isterectomia, ottenute dallo studio RUBY (20), per la proporzione di pazienti distinte per categoria di perdita ematica, applicando una proporzione di parti naturali e cesarei pari al 65% (Materiale Supplementare Tab. B).

I percorsi di trattamento delle diverse strategie sono rappresentati in maniera dettagliata nel Materiale

Supplementare (Figg. A-C). La probabilità di ricevere un trattamento specifico per ogni fase della strategia (*Probabilità di utilizzo*) è stata calcolata dividendo il numero di pazienti che hanno ricevuto un determinato trattamento per il numero totale della popolazione eleggibile in ogni anno.

### **Parametri di costo**

Nel modello sono stati calcolati i costi di acquisizione dei farmaci e dei dispositivi medici utilizzati nella gestione della PPH, i costi di gestione dell'intervento chirurgico, i costi delle trasfusioni di sangue distinte in normali e massive (>4 unità) e i costi del ricovero ordinario e del ricovero in terapia intensiva (ICU) (Tab. 2).

#### **Costi di acquisizione**

I costi di acquisizione dei farmaci sono stati calcolati considerando i prezzi ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge (23,24) (Tab. 2), mentre il costo del *balloon* intrauterino è stato ottenuto aggiornando il prezzo di acquisto contenuto nella determina di "procedure di acquisto e contratti" dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Latina, Roma (25). Infine, il costo del dispositivo JADA<sup>®</sup> è stato assunto pari a 1.000,00 €, in assenza di dati sul prezzo d'acquisto in Italia.

#### **Costi di gestione dell'intervento chirurgico**

I costi di gestione dell'intervento chirurgico comprendono la legatura vascolare, la sutura uterina compressiva, l'embolizzazione arteriosa transcateretere, l'embolizzazione dell'arteria uterina e le possibili complicazioni durante l'intervento di isterectomia quali la coagulazione intravascolare disseminata (CID) e le lesioni della vescica. I costi degli interventi chirurgici sono stati ottenuti attraverso la consultazione del tariffario nazionale attualmente vigente (26) (Tab. 2) e assunti uguali in tutte le strategie di trattamento. Il costo relativo a ciascuna complicazione è stato ottenuto da una ponderazione tra il costo di ciascuna complicazione e il relativo rischio, pari al 29,59% per la CID (27) e al 9,00% per le lesioni alla vescica, ottenuto come media dell'intervallo (6-12%) riportato da Likis F.E. et al. (28) (Materiale Supplementare Tab. C).

#### **Costi del ricovero e delle trasfusioni di sangue**

I costi del ricovero ordinario, del ricovero in ICU e delle trasfusioni sono stati calcolati tenendo conto della frequenza di utilizzo per tipo di parto e strategia (Materiale Supplementare Tab. D). La distinzione nelle trasfusioni e nelle giornate passate in ospedale ponderate per la percentuale di pazienti per gruppo di perdita ematica è stata applicata al solo trattamento con il dispositivo JADA<sup>®</sup> a causa della limitata disponibilità di dati per gli altri trattamenti (Materiale Supplementare Tab. E). Il costo del ricovero ordinario e quello del ricovero in terapia intensiva sono stati calcolati moltiplicando il numero di giorni di degenza ottenuti dal *Premier Healthcare Database* (18) per i costi associati a una giornata di degenza in regime ordinario e in terapia intensiva ottenuti rispettivamente dal Libro Verde sulla spesa pubblica (29) e dallo studio di Tan S.S. et al. (30) e in seguito

TABELLA 2 - Parametri di costo

| Costo dei dispositivi                                                        | Prezzo     | Fonte                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------|
| Dispositivo JADA®                                                            | 1.000,00 € | Assunzione                                                           |
| Balloon intrauterino                                                         | 272,13 €   | Determina "Procedure di Acquisto e Contratti", ASL Latina, Roma (25) |
| Costo di acquisizione farmaci                                                | Prezzo     | Fonte                                                                |
| Metilergometrina (6 fiale IM EV 1 mL 0,2 mg/mL)                              | 1,97 €     | Archivio Farmadati (38)                                              |
| Nalador (1 fiala soluz. infus. polv. 5 mg)                                   | 10,11 €    |                                                                      |
| Misoprostol (50 cpr 200 mcg)                                                 | 8,46 €     |                                                                      |
| Acido tranexamico (6 fiale EV 5 mL 100 mg/mL)                                | 2,28 €     |                                                                      |
| Costo ricovero                                                               | Prezzo     | Fonte                                                                |
| Costo del ricovero medio per giornata di degenza                             | 905,18 €   | Libro verde sulla spesa pubblica (29)                                |
| Costo giornaliero dell'unità di terapia intensiva                            | 2.201,57 € | Tan S.S. et al. (30)                                                 |
| Costo trasfusioni                                                            | Prezzo     | Fonte                                                                |
| Costo per trasfusione sangue                                                 | 25,80 €    | Ministero della Salute - Decreto Tariffe (39)                        |
| Costo per trasfusione sangue (>4 unità) (costo di una singola unità)         | 25,80 €    |                                                                      |
| Costo gestione interventi chirurgici                                         | Prezzo     | Fonte                                                                |
| Costo associato al rischio di coagulazione intravascolare disseminata (CID)  | 2.748,00 € | Tariffario DRG 397 (26)                                              |
| Costo associato al rischio di lesioni alla vescica                           | 4.693,00 € | Tariffario DRG 308 (26)                                              |
| Embolizzazione arteriosa transcateretere/Embolizzazione dell'arteria uterina | 1.545,00 € | Tariffario DRG 360 (26)                                              |
| Legatura vascolare                                                           | 1.402,00 € | Tariffario DRG 119 (26)                                              |
| Sutura uterina compressiva                                                   | 4.317,00 € | Tariffario DRG 358 (26)                                              |
| Isterectomia                                                                 | 6.203,00 € | Tariffario DRG 353 (26)                                              |

attualizzati. Nella strategia di trattamento con il dispositivo JADA®, le giornate di ricovero e il numero di trasfusioni sono stati ottenuti ponderando i dati di input ottenuti dal *Premier Healthcare Database* (18) per la percentuale di pazienti in ogni gruppo di perdita ematica ottenuta dallo studio RUBY (20).

In assenza di informazioni specifiche volte alla valorizzazione del costo della trasfusione massiva, questo è stato assunto pari al costo della trasfusione normale.

I costi di trasfusione e di ricovero sono stati moltiplicati per la somma della probabilità di utilizzo di U/TXA pari a 1,25 (Materiale Supplementare Figura A-B-C), considerando una proporzione di parti naturali pari al 65%.

I costi calcolati per ciascuna strategia di trattamento sono stati moltiplicati per il rispettivo numero di pazienti trattate nei tre anni di previsione (Tab. 1).

## Risultati

L'introduzione del dispositivo JADA® nel contesto italiano permetterebbe di generare un risparmio economico pari a 11,23 milioni €, a 11,04 milioni € e a 10,68 milioni € rispettivamente nel primo, nel secondo e nel terzo anno di analisi (Tab. 3), con un risparmio cumulato pari a 32,96 milioni € in tre anni (Fig. 2) e un risparmio per parto pari a 295,64 €. La riduzione più evidente è riportata nei costi del ricovero, dovuta a un minor numero di giorni passati in degenza ordinaria e in

terapia intensiva in seguito all'utilizzo del dispositivo JADA®. Anche i costi degli interventi chirurgici hanno riportato una riduzione e ciò è dovuto a una minore probabilità per le pazienti di subire procedure chirurgiche dopo l'applicazione del dispositivo JADA®.

## Analisi di sensibilità

Al fine di determinare la robustezza del modello è stata sviluppata un'analisi di sensibilità deterministica (DSA). Dal momento che dagli studi presenti in letteratura e utilizzati al fine di reperire i dati di input impiegati nel modello non erano presenti stime circa la variabilità di tali input, in linea con quanto suggerito dalla letteratura, per ciascun parametro è stata assunta una variabilità pari al 20% (31). La DSA mostra come i risultati dell'analisi siano molto sensibili rispetto al numero di pazienti trattate nella strategia 2 nello scenario senza il dispositivo JADA® nei tre anni di previsione (Fig. 3). Nello specifico, aumentando il numero di pazienti nel parametro menzionato, l'impatto sul budget risulterebbe pari a 23,62 milioni €, a 22,68 milioni € e a 20,86 milioni € rispettivamente nel primo, nel secondo e nel terzo anno di previsione. Di contro, se venisse ridotto il numero di pazienti nella stessa strategia, si genererebbe un risparmio pari a 89,54 milioni €, a 88,61 milioni € e a 86,79 milioni € nel primo, nel secondo e nel terzo anno, rispettivamente.

TABELLA 3 - Risultati di budget impact per anno

| SCENARIO SENZA               | Anno 1        | Anno 2        | Anno 3        |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Costi acquisizione           | 2.326.243 €   | 2.287.860 €   | 2.212.984 €   |
| Costi trasfusione            | 392.869 €     | 386.387 €     | 373.741 €     |
| Costi ricovero               | 448.154.513 € | 440.759.964 € | 426.334.882 € |
| Costi trattamenti chirurgici | 11.632.814 €  | 11.440.872 €  | 11.066.438 €  |
| TOTALE                       | 462.506.439 € | 454.875.083 € | 439.988.045 € |
| SCENARIO CON                 | Anno 1        | Anno 2        | Anno 3        |
| Costi acquisizione           | 6.473.901 €   | 6.367.082 €   | 6.158.702 €   |
| Costi trasfusione            | 360.831 €     | 354.877 €     | 343.263 €     |
| Costi ricovero               | 433.486.211 € | 426.333.688 € | 412.380.746 € |
| Costi trattamenti chirurgici | 10.954.447 €  | 10.773.699 €  | 10.421.100 €  |
| TOTALE                       | 451.275.390 € | 443.829.346 € | 429.303.810 € |
| BUDGET IMPACT                | Anno 1        | Anno 2        | Anno 3        |
| Costi acquisizione           | 4.147.658 €   | 4.079.222 €   | 3.945.718 €   |
| Costi trasfusione            | -32.038 €     | -31.510 €     | -30.478 €     |
| Costi ricovero               | -14.668.303 € | -14.426.276 € | -13.954.136 € |
| Costi trattamenti chirurgici | -678.366 €    | -663.173 €    | -645.338 €    |
| TOTALE                       | -11.231.049 € | -11.045.737 € | -10.684.235 € |



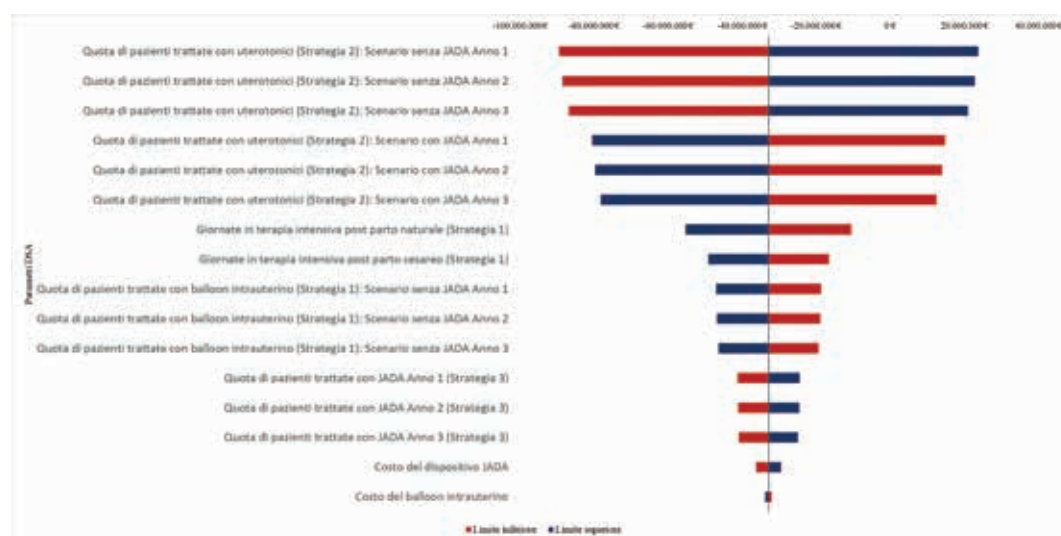
FIGURA 2 - Budget impact per scenario (scenario con vs senza).

Discussione

Il presente studio è stato condotto al fine di valutare l'impatto economico della commercializzazione del dispositivo JADA® per la gestione della PPH in Italia attraverso un modello di budget impact. I risultati hanno stimato una spesa media annuale pari a 452,45 milioni € in 3 anni nello scenario

senza la nuova tecnologia. L'introduzione del dispositivo JADA® potrebbe generare un risparmio cumulato pari a 32,96 milioni € nei 3 anni successivi alla sua commercializzazione, riducendo la spesa media annuale a 441,46 milioni €. La PPH rappresenta la causa principale di emorragia ostetrica ed è una delle principali cause di mortalità materna a livello globale (1-3) nonché il principale responsabile di grave





morbilità materna (4), con conseguenze significative a breve o a lungo termine per la salute della donna, come emorragia, trasfusioni massicce di sangue, interventi chirurgici importanti (p. es., isterectomia), arresto cardiaco, insufficienza renale, shock, sepsi, edema polmonare e così via (32,33). Nello studio di Bateman et al. (34) condotto negli Stati Uniti, tra tutti i casi di PPH identificati, la PPH era associata a un rischio aumentato di 7,8 volte di mortalità intraospedaliera, nonché a un aumento del rischio di complicanze dell'insufficienza renale acuta (rischio aumentato di 13,8 volte), dell'insufficienza respiratoria acuta (rischio aumentato di 10,9 volte), della ventilazione meccanica prolungata (rischio aumentato di 6,5 volte), della coagulopatia (rischio aumentato di 4,7 volte), della sepsi (rischio aumentato di 3,7 volte) e dell'isterectomia (rischio aumentato di 13,8 volte). Altri interventi e significativi fattori di morbilità associati alla PPH sono le trasfusioni di sangue, gli interventi chirurgici, l'anemia, la sindrome di Sheehan (ipopituitarismo postpartum), la perdita di fertilità, la depressione e il disturbo da stress post-traumatico. In Italia, la sorveglianza attiva dal 2013 al 2017 ha identificato 22 decessi da emorragica ostetrica responsabili del 20,7% del totale delle morti materne (6).

Oltre a rappresentare un problema clinico, la PPH impatta negativamente sul consumo di risorse destinate alla gestione delle pazienti. Uno studio europeo condotto nel 2022 (35) ha stimato l'utilizzo di risorse nella gestione delle pazienti con PPH moderata (perdita ematica compresa tra i 500 e i 1.000 mL) e grave (perdita ematica superiore a 1.000 mL), facendo emergere un numero di giorni di degenza pari a 2,8 in assenza di PPH, a 3,0 in presenza di PPH minore e a 3,6 in presenza di PPH maggiore (35). All'aumentare della gravità dell'emorragia aumenta anche il numero di personale sanitario coinvolto nella procedura di gestione dell'emergenza. In questo contesto, garantire una risposta tempestiva è fondamentale per migliorare la qualità di vita delle pazienti e al contempo per garantire un'ottimizzazione delle risorse sanitarie. A oggi, tra i dispositivi previsti dalle Linee Guida dell'ISS vi sono il condom, il catetere di Foley, il *balloon* di

Rush, il *balloon* di Bakri e il tubo di Sengstaken-Blakemore (7). Sebbene il *balloon* intrauterino rappresenti una valida alternativa per la gestione della PPH, il prolungato tempo di utilizzo nell'utero aumenta il rischio di eventi avversi (8-10), peggiorando il quadro clinico delle pazienti. Il dispositivo JADA® ha dimostrato di essere uno strumento minimamente invasivo ed efficace nel ridurre sia il tempo mediano di arresto dell'emorragia che la permanenza in situ del dispositivo, con una conseguente riduzione del consumo di risorse umane ed economiche necessarie durante gli episodi di emorragia rispetto al *balloon* intrauterino (36,37).

A oggi non sono presenti in letteratura studi sulla valutazione economica che abbiano misurato l'impatto dei costi associati alla gestione della PPH in Italia. Obiettivo di questa analisi è stato quello di colmare questo gap informativo, soprattutto in uno scenario in cui i dati epidemiologici ed economici attualmente risultano insufficienti nella letteratura a livello italiano. I risultati di questo modello presentano alcuni limiti e devono essere interpretati considerando tutte le assunzioni fatte. Nello specifico, è assunto che tutti gli effetti del trattamento si realizzino entro l'anno in cui ogni paziente entra nel modello. Inoltre, è assunto che il trattamento farmacologico fallisca nella gestione della PPH e che tutte le pazienti progrediscano ai trattamenti successivi ed escano dal modello solo in caso di arresto dell'emorragia. Con riferimento ai trattamenti chirurgici, in assenza di informazioni specifiche, la distribuzione percentuale dell'embolizzazione dell'arteria uterina e della sutura uterina compressiva è stata assunta uguale in tutte le strategie di trattamento. Infine, il costo del dispositivo JADA® è stato assunto pari a 1.000,00 € in assenza di informazioni relative al prezzo d'acquisto in Italia.

## Conclusione

La PPH è a oggi tra le principali cause di mortalità materna in Italia con importanti conseguenze economiche sulla spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale. In

questo contesto, tale studio ha dimostrato come l'utilizzo del dispositivo JADA® possa generare una riduzione delle risorse sanitarie impiegate per la gestione delle pazienti con PPH. Tali effetti si traducono in una riduzione significativa della spesa sanitaria, principalmente dovuta a una riduzione dei costi di ricovero.

## Disclosures

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

**Financial support:** This study was made possible through an unrestricted grant by Organon Italia Srl.

## Bibliografia

- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-e333. [CrossRef PubMed](#)
- Kassebaum NJ, Barber RM, Bhutta ZA, et al; GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1775-1812. [CrossRef PubMed](#)
- World Health Organization. "WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage." [Online](#) (Accessed December 2024)
- Geller SE, Koch AR, Garland CE, MacDonald EJ, Storey F, Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. *Reprod Health*. 2018 Jun 22;15 (Suppl 1):98. [CrossRef PubMed](#)
- Bláha J, Bartošová T. Epidemiology and definition of PPH worldwide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2022;36(3-4):325-339. [CrossRef PubMed](#)
- Istituto Superiore di Sanità, "La sorveglianza itOSS rileva una riduzione significativa delle morti materne da emorragia ostetrica in Italia" 2021. [Online](#) (Accessed September 2025)
- Istituto Superiore di Sanità. Emorragia del post partum: la linea guida per la prevenzione e il trattamento. 2023. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Suarez S, Conde-Agudelo A, Borovac-Pinheiro A, et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):293.e1-293.e52. [CrossRef PubMed](#)
- Grange J, Chatellier M, Chev   MT, et al. Predictors of failed intrauterine balloon tamponade for persistent postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206663. [CrossRef PubMed](#)
- Rani PR, Begum J. Recent Advances in the Management of Major Postpartum Haemorrhage - A Review. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(2):QE01-QE05. [CrossRef PubMed](#)
- D'Alton M, Rood K, Simhan H, Goffman D. Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(9):849-853. [CrossRef PubMed](#)
- D'Alton ME, Rood KM, Smid MC, et al. Intrauterine Vacuum-Induced Hemorrhage-Control Device for Rapid Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):882-891. [CrossRef PubMed](#)
- Goffman D, Rood KM, Bianco A, et al. Real-World Utilization of an Intrauterine, Vacuum-Induced, Hemorrhage-Control Device. *Obstet Gynecol*. 2023;142(5):1006-1016. [CrossRef PubMed](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). "Nascite nella popolazione residente". [Online](#) (Accessed December 2024)
- MacroTrends, "Italy Birth Rate 1950-2024." [Online](#) (Accessed December 2024)
- PINC AITM Applied Sciences. Premier Inc. PINC AITM "Healthcare Database: Data that informs and performs (White Paper). 2022. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Rozenberg P, Sentilhes L, Goffinet F, et al; Groupe de Recherche en Obst  trique et Gyn  cologie. Efficacy of early intrauterine balloon tamponade for immediate postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(5):542.e1-542.e14. [CrossRef PubMed](#)
- Alydia Health. RUBY Post-Market Registry on the Jada® System (RUBY). [Online](#) (Accessed December 2024)
- Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attivit   di ricovero ospedaliero. Dati SDO; 2022. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Hale K. Pharmacotherapeutic Management of Postpartum Hemorrhage. vol. 44, no. 9 HS-2-HS-10, 2019. [Online](#) (Accessed December 2024)
- AlFA. Determinazione 3 luglio 2006. 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 December 2024)
- AlFA. Determinazione 27 settembre 2006. Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata. GU Serie Generale n.227 del 29-09-2006. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Azienda Sanitaria Locale Latina. Determinazione del Direttore della U.O.C. "Procedure di acquisto e Contratti", May 23, 2022. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Tariffario nazionale. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. 2013. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Seco A, Goffinet, Lepercq J. Risk of disseminated intravascular coagulation in postpartum hemorrhage associated with intrauterine infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023;52(8):102626. [CrossRef](#)
- Likis FE, Sathe NA, Morgans AK, et al. Management of postpartum hemorrhage. Comparative Effectiveness Review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Ministero dell'Economia e delle Finanze Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Tan SS, Bakker J, Hoogendoorn ME, et al. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health*. 2012;15(1):81-86. [CrossRef PubMed](#)
- Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordworth S. "Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare", University of Oxford, 2010. [Online](#) (Accessed December 2024)
- Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in

- the United States. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1029-1036. [CrossRef PubMed](#)
33. Kilpatrick SK, Ecker JL; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal–Fetal Medicine. Severe maternal morbidity: screening and review. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B17-B22. [CrossRef PubMed](#)
  34. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg.* 2010;110(5):1368-1373. [CrossRef PubMed](#)
  35. Richardson J, Hollier-Hann G, Kelly K, et al. A study of the health-care resource use for the management of postpartum haemorrhage in France, Italy, the Netherlands, and the UK. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;268:92-99. [CrossRef PubMed](#)
  36. Gulersen M, Gerber RP, Rochelson B, Nimaroff M, Jones MDF. Vacuum-Induced Hemorrhage Control versus Uterine Balloon Tamponade for Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2023;45(4):267-272. [CrossRef PubMed](#)
  37. Seasely AR, Szychowski JM, Saxon N, et al. Vacuum-induced hemorrhage control versus balloon tamponade for management of postpartum hemorrhage (PPH): single center experience. *J Obstet Gynaecol.* 2025;224(2):S501, [CrossRef](#)
  38. Archivio Farmadati. [Online](#) (Accessed December 2024)
  39. Ministero della Salute. DECRETO 25 novembre 2024. Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica. [Online](#) (Accessed December 2024)

# Optimising pediatric paracetamol and ibuprofen use: a retrospective study with expert evaluation of efficacy, safety, and healthcare costs

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Angela Ragonese<sup>2</sup>, Antonio D'Avino<sup>3</sup>, Maurizio Taglialatela<sup>4</sup>, Andrea Lo Vecchio<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, Milan - Italy

<sup>2</sup>CEIS-EEHTA, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Rome - Italy

<sup>3</sup>Italian Federation of Paediatricians (FIMP) - Italy

<sup>4</sup>Section of Pharmacology, Department of Neurosciences, Reproductive Sciences and Dentistry, University of Naples Federico II, Naples - Italy

<sup>5</sup>Department of Translational Medical Sciences, University of Naples Federico II, Naples - Italy

## ABSTRACT

**Background:** Paracetamol and ibuprofen are widely used for fever and pain in children, but real-world prescribing often deviates from guidelines, leading to potentially avoidable complications and healthcare costs.

**Objectives:** To estimate the clinical and economic burden associated with inappropriate use of paracetamol and ibuprofen in Italian pediatric care and to identify high-risk clinical scenarios in which safer prescribing may reduce complications.

**Methods:** A retrospective analysis was conducted on national hospital discharge records (2010-2016), focusing on DRGs and ICD-9-CM codes linked to adverse events following antipyretic or NSAID use in children aged 0-17. A qualitative assessment was also carried out through expert consultation to contextualize findings.

**Results:** Among 999,739 hospital discharges, 4,308 cases (0.43%) developed complications within three years. ENT procedures and renal diagnoses showed the highest complication rates and costs. Children under three accounted for the largest share of healthcare expenditure. A scenario analysis using pneumonia data suggested that up to 3,000 complications and €10 million in costs could be avoided with more selective NSAID use. Experts recommended prioritizing paracetamol in high-risk scenarios, including dehydration, respiratory infections, and varicella.

**Conclusions:** Inappropriate use of antipyretics in pediatric care is associated with a measurable clinical and financial burden. Greater adherence to prescribing recommendations, especially in vulnerable populations, can improve outcomes and reduce costs. Educating caregivers and harmonizing clinical practices are key priorities.

**Keywords:** Adverse drug reactions, Health economics, Ibuprofen, Paracetamol, Pediatrics

## Introduction

Paracetamol and ibuprofen are widely recommended in both national and international paediatric guidelines for the symptomatic management of fever and pain. While both active substances are recognised as first-line options, current recommendations emphasize a tailored approach based on clinical context to minimize avoidable adverse events (1-4). Drug selection should therefore consider specific criteria such as patient age and the presence of comorbidities (5-7).

Despite well-established evidence and existing clinical guidelines, inappropriate use of drugs for fever and pain management remains common in pediatric practice (8-10), exposing patients to risks such as prolonged symptom duration or the onset of complications linked to adverse drug reactions (6,11-13). A 2021 systematic review found that 56% of international guidelines explicitly favor paracetamol over ibuprofen; although both agents are effective in temperature control, ibuprofen is generally discouraged in children with risk of dehydration or underlying medical conditions (14). Paracetamol is frequently preferred due to its more favorable safety profile, while ibuprofen is indicated in the presence of significant inflammatory processes (5-7,14). Although paracetamol is generally considered safer and widely recommended as first-line therapy, its misuse is not risk-free. In pediatric settings, errors in administration and unintentional overdosing are causes of intoxication, with hepatotoxicity representing the most serious outcome; reported clinical

Received: June 9, 2025

Accepted: September 14, 2025

Published online: October 7, 2025

Corresponding author:

Angela Ragonese

email: [angelaragonese@gmail.com](mailto:angelaragonese@gmail.com)



manifestations include gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting), biochemical evidence of liver injury such as hypertransaminasemia, and, in severe cases, acute liver failure as documented by pharmacovigilance and poison-control data (15-16). Adverse effects related to ibuprofen use, particularly when the drug is taken for extended periods or outside clinical indications, have been consistently reported in pediatric cohorts and pharmacovigilance analyses. These include renal dysfunction and gastrointestinal complications; signals of infection-related worsening have also been reported in selected contexts, particularly in febrile, dehydrated children (13-16). A national survey conducted in 2020 among 181 Italian pediatricians documented 191 cases of adverse reactions, with gastrointestinal complaints—such as epigastric pain, nausea, and bleeding—being the most frequently reported. In fewer cases, physicians observed kidney-related issues or complicated infections like empyema. In approximately 28% of these cases, the underlying cause was incorrect dosing, excessive treatment duration, or inappropriate dosing intervals (17). Although ibuprofen is still generally viewed as safe when used appropriately, according to Italian Medicines Agency (AIFA) pharmacovigilance reports—as summarised by Quaglietta et al.—reports of suspected ibuprofen-related adverse drug reactions in children have increased since 2010, in parallel with wider over-the-counter use (18). Against this background—and in light of regulatory and epidemiological signals specifically concerning ibuprofen in vulnerable children—the present analysis focuses on ibuprofen-related contexts when examining complications captured in administrative data, while acknowledging that inappropriate use of both drugs can be harmful.

Consistent with prior guidance and observational evidence (12,15,19,20-30), clinical contexts in which paracetamol is generally preferred include:

- Infants under 3 months: Observational data suggest that paracetamol has shown better tolerability compared to ibuprofen in treating patent ductus arteriosus, with fewer renal and gastrointestinal complications (12,19,20);
- Dehydration: Favored because of its lower impact on kidney function (12,14,20,21);
- Respiratory infections: Paracetamol is often preferred to reduce potential risks in selected scenarios; however, evidence remains heterogeneous (12,22-27);
- Urinary tract infections: Often selected to minimize potential adverse outcomes (26);
- Varicella: Paracetamol is commonly chosen given concerns about severe secondary skin/soft-tissue infections reported with NSAIDs (12,20,28,29);
- Post-operative pain: Considered safer due to a reduced incidence of gastrointestinal side effects (5,12).

At home, it is not uncommon for caregivers to alternate or combine paracetamol and ibuprofen, often without medical guidance. According to a 2025 review, this practice is followed by more than 20% of parents. Previous reviews also note that alternating or combining paracetamol and ibuprofen is generally considered only after monotherapy failure, and should be guided by clinical assessment (20). In parallel, nearly 68% believe fever itself is inherently dangerous—an

attitude that can drive unnecessary or excessive use of medications intended for fever control (30).

Such patterns raise concern. Unsupervised administration may lead to timing errors, dosing overlaps, or overuse. While paracetamol overdoses are more frequently reported in self-medication scenarios, ibuprofen has been more often linked to clinically significant complications, particularly in febrile children who are dehydrated or in the early phase of viral illness (16). Although these associations do not prove causality, they highlight the importance of appropriate clinical evaluation before starting treatment, and of clear communication with families about when and how to intervene.

The consequences of suboptimal prescribing are not only clinical. Inappropriate use of these drugs can also strain healthcare resources. The 2022 OSMED report shows that, over the last seven years, the use of fever and pain medications in Italy increased markedly—from 16.2 to 25 DDD/1,000 inhabitants/day—with a 20% jump in just one year (31). Paracetamol remains the most widely used agent in terms of both spending (€7.01 per capita) and consumption (11.1 DDD/1,000 inhabitants/day), followed by ibuprofen (4.1 DDD/1,000 inhabitants/day), which accounts for over half of all NSAID prescriptions. Of note, ibuprofen also has the highest cost per day of therapy (€2.89), suggesting that its misuse, when it occurs, may have a disproportionately high economic impact on the national health system.

Considering the context outlined above, encouraging the appropriate use of paracetamol and ibuprofen in children emerges as a strategic priority—not only to improve clinical outcomes and reduce preventable complications, but also to support a more efficient and sustainable use of healthcare resources.

This analysis aims to estimate the potential clinical and economic burden linked to inappropriate prescribing of these therapies in pediatric settings. The analysis is based on Diagnosis-Related Groups (DRGs) associated with adverse events and includes a case study illustrating the possible impact in terms of both health outcomes and costs.

## Methods

The study was structured in two phases:

- A retrospective analysis of administrative healthcare data, aimed at estimating the costs associated with the use of paracetamol and ibuprofen in pediatric patients, with a specific focus on adverse events (AEs) and potentially avoidable hospital admissions linked to inappropriate use.
- A qualitative assessment was conducted through consultation with a multidisciplinary panel of key opinion leaders (KOLs) to identify and validate best practices for the pharmacological management of fever and pain in specific pediatric scenarios.

## Administrative Data Analysis

### Data source

The analysis was based on data from the national Hospital Discharge Records (SDO) system, which collects information

on all inpatient and day-hospital admissions from public and accredited private facilities within the Italian National Health Service (NHS). This database includes demographic, clinical, and administrative details for each patient, with diagnoses and procedures coded using the ICD-9-CM classification system. Cross-country comparability with ICD-10-based systems is limited. To mitigate this, we report the full code lists and outcome definitions in Tables 1-2 and, where possible, use aggregated clinical categories to minimize coding-system artefacts.

The dataset covers the period from January 1, 2010, to December 31, 2016.

We pre-specified pediatric DRGs to capture complications plausibly related to inappropriate antipyretic use, based on three criteria: (i) biological plausibility (e.g., ENT surgery and upper-airway conditions; lower-respiratory infections; bronchitis/asthma; kidney and urinary tract diagnoses); (ii) frequency and clinical relevance in the 0–17 age groups; and (iii) coding reliability in administrative data. The DRG list and the corresponding ICD-9-CM outcome codes (e.g., pleural empyema, retropharyngeal abscess, acute renal failure, mastoiditis, post-operative hemorrhage) are reported in Tables 1-2. We considered all acute ordinary admissions with one of the DRGs listed in Table 1.

Patients were then followed for three years after discharge from the index hospitalization to monitor for the occurrence of relevant clinical complications. These were identified through the presence of subsequent acute admissions with a principal diagnosis corresponding to one of the ICD-9-CM codes shown in Table 2. In the absence of clinical chart validation, this strategy may overestimate associations because of residual confounding and outcome misclassification. Accordingly, findings are interpreted as observational associations rather than causal effects.

TABLE 1 - DRG codes included in the analysis

| Code | Description                                                   |
|------|---------------------------------------------------------------|
| 060  | Tonsillectomy and/or adenoidectomy, age <18 years             |
| 070  | Otitis media and upper respiratory infections, age <18 years  |
| 081  | Respiratory infections and inflammations, age <18 years       |
| 091  | Simple pneumonia and pleuritis, age <18 years                 |
| 098  | Bronchitis and asthma, age <18 years                          |
| 141  | Syncope and collapse with complications or comorbidities (CC) |

TABLE 2 - ICD-9-CM codes for adverse event monitoring

| Code      | Description                                 |
|-----------|---------------------------------------------|
| 510-510.9 | Pleural empyema                             |
| 478.24    | Retropharyngeal abscess                     |
| 584.9     | Acute renal failure                         |
| 593.89    | Tubulopathy                                 |
| 052.1     | Skin infection (post-varicella)             |
| 383.0     | Acute mastoiditis                           |
| 383.2     | Other mastoiditis and related conditions    |
| 478.1     | Post-tonsillectomy hemorrhage               |
| 478.2     | Post-adenoidectomy hemorrhage               |
| 518.1     | Other non-specified post-operative bleeding |
| 998.11    | Post-operative hemorrhage, unspecified      |

The descriptive analysis made it possible to estimate the proportion of patients who developed complications, the total number of complication-related hospitalizations, and the corresponding financial impact for the National Health Service—both overall and on a per-patient basis.

This analysis used fully anonymized administrative data collected for routine care. According to national regulations and institutional policy, formal ethics committee approval and informed consent were not required. The analysis complied with the Declaration of Helsinki and applicable data-protection regulations.

Expert Panel

A group of experts was engaged based on their recognized experience in pediatric pharmacology, health economics, and clinical practice. The panel included a clinical pharmacologist, a health economist, a hospital-based pediatrician, and a community pediatrician.

Structured meetings were held to guide the discussion, with the goal of identifying—starting from a review of the available literature—key concerns surrounding the use of fever and anti-inflammatory medications in children. Particular attention was paid to scenarios in which inappropriate use may increase the risk of complications.

Following the meetings, experts were asked to complete a structured questionnaire designed to collect additional inputs on:

- clinical categories at higher risk for adverse reactions;
- criteria for choosing the active substance;
- dosing indications (amount, duration, administration patterns) according to clinical context;
- perceived barriers to appropriate prescription in everyday practice;
- and the extent to which economic considerations influence therapeutic decision-making.

Results

The retrospective analysis of hospital discharge data identified a total of 999,739 pediatric patients (aged 0-17 years) discharged between 2010 and 2016 with diagnoses associated with DRGs potentially related to the use of fever and pain management medications.

Among them, 4,308 patients (0.43%) experienced clinically significant complications during the three-year follow-up period. These cases were identified through the presence of specific ICD-9-CM codes as the primary diagnosis in subsequent hospital admissions.

Table 3 presents a breakdown by DRG, reporting for each area the number of discharges, complication rates, number of affected patients, related hospitalizations, total cost to the healthcare system, and average cost per hospitalization with complications.

These results show that, among pediatric patients discharged with conditions of potential relevance to fever and pain medication use, approximately 0.43% developed complications over the following three years.



**TABLE 3** - Distribution of Pediatric Patients (0-17 years) with Complications Occurring Within 3 Years After Discharge, by DRG (2010-2016)

| DRG Description                                              | Patients | Complication Rate | Patients with Complications | Related Admissions | Total Cost   | Avg. Cost per Case |
|--------------------------------------------------------------|----------|-------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| Other kidney and urinary tract diagnoses                     | 18.216   | 2,00%             | 365                         | 460                | 1.391.079 €  | 3.811 €            |
| Other digestive system diagnoses                             | 47.875   | 0,12%             | 59                          | 63                 | 140.677 €    | 2.384 €            |
| Appendectomy                                                 | 95.298   | 0,07%             | 63                          | 67                 | 172.715 €    | 2.742 €            |
| Bronchitis and asthma                                        | 166.196  | 0,12%             | 192                         | 205                | 474.117 €    | 2.469 €            |
| Esophagitis, gastroenteritis, and other digestive conditions | 219.988  | 0,13%             | 277                         | 305                | 697.207 €    | 2.517 €            |
| Kidney and urinary tract infections                          | 44.902   | 0,44%             | 196                         | 220                | 541.042 €    | 2.760 €            |
| Respiratory tract infections and inflammations               | 7.723    | 0,56%             | 43                          | 48                 | 232.478 €    | 5.406 €            |
| Otitis media and upper respiratory infections                | 116.192  | 0,46%             | 538                         | 583                | 1.120.836 €  | 2.083 €            |
| Simple pneumonia and pleuritis                               | 119.870  | 0,14%             | 162                         | 185                | 537.208 €    | 3.316 €            |
| Syncope and collapse                                         | 21.783   | 0,07%             | 15                          | 15                 | 33.872 €     | 2.258 €            |
| Tonsillectomy and/or adenoidectomy                           | 141.696  | 1,69%             | 2.398                       | 2.548              | 6.303.768 €  | 2.629 €            |
| Total (Italy 2010-2016)                                      | 999.739  | 0,43%             | 4.308                       | 4.699              | 11.644.997 € | 2.703 €            |

The distribution by DRG highlights specific clinical areas where complications were more frequent and where the associated resource use was more substantial. While the data do not allow for a direct attribution of these complications to a specific drug, they underline the importance of prudent prescribing and suggest that inappropriate treatment strategies may carry not only clinical consequences but also a measurable economic burden.

The highest complication rates were observed among children discharged with diagnoses related to non-infectious urinary tract conditions (2.00%) and ENT procedures such as tonsillectomy or adenoidectomy (1.69%), followed by cases involving lower respiratory tract infections and inflammations (0.56%) and otitis media or upper respiratory infections (0.46%). These findings suggest increased clinical vulnerability in certain diagnostic categories, which may be influenced—among other contributing factors—by suboptimal management of fever and inflammation.

The analysis of hospitalization costs associated with these complications further reveals substantial variability, both in total spending and in the average cost per case. The highest economic burden was recorded in DRGs related to ENT surgery (over €6.3 million), upper respiratory tract infections (over €1.1 million), and renal and urinary complications. Equally relevant is the mean cost per complication-related admission, which exceeded €5,400 for cases of severe respiratory infection, compared to typical values ranging from €2,000 to €3,800 in other diagnostic groups.

These results offer a preliminary quantitative picture of the potential clinical and economic impact associated with sub-optimal fever management in pediatric care. They show how certain conditions—particularly in younger children—may evolve unfavorably, possibly because of therapeutic decisions that are not fully aligned with best practices. While this analysis does not infer a direct causal link between inappropriate

medication use and observed outcomes, the hypothesis of such an association was central to the study design and will be further explored in the following case study.

Lastly, the cost analysis by patient age highlights significant disparities in the financial burden of complication management across pediatric age groups, as shown in Figure 1.

The most striking finding relates to the youngest age groups: children under the age of three—particularly infants—account for the largest share of total complication-related healthcare costs. This pattern points to not only a greater clinical vulnerability among the youngest patients in developing complications, but also to the higher complexity and cost intensity associated with their care.

By contrast, costs tend to decline progressively in older pediatric age groups and stabilize during school-age and adolescence. Figure 2 illustrates the annual trend in pediatric hospitalizations by therapeutic indication, alongside the evolution of mean costs associated with complications over the 2010-2016 observation period.

The temporal analysis reveals a relatively stable number of pediatric hospitalizations over the seven-year period, with minor annual fluctuations reflecting the epidemiological patterns of specific conditions (e.g., seasonal infections, epidemic waves).

What stands out more clearly, however, is the growing variability in average complication-related costs, with marked increases in certain years—particularly those coinciding with peaks in hospitalizations for respiratory infectious diseases.

This trend is consistent with the hypothesis that, beyond the absolute number of admissions, variation in complication severity and case-mix complexity influences healthcare expenditure. The observed increases in average costs may reflect more severe clinical presentations or differences in early-stage management; however, these possibilities cannot be ascertained from administrative data alone. These

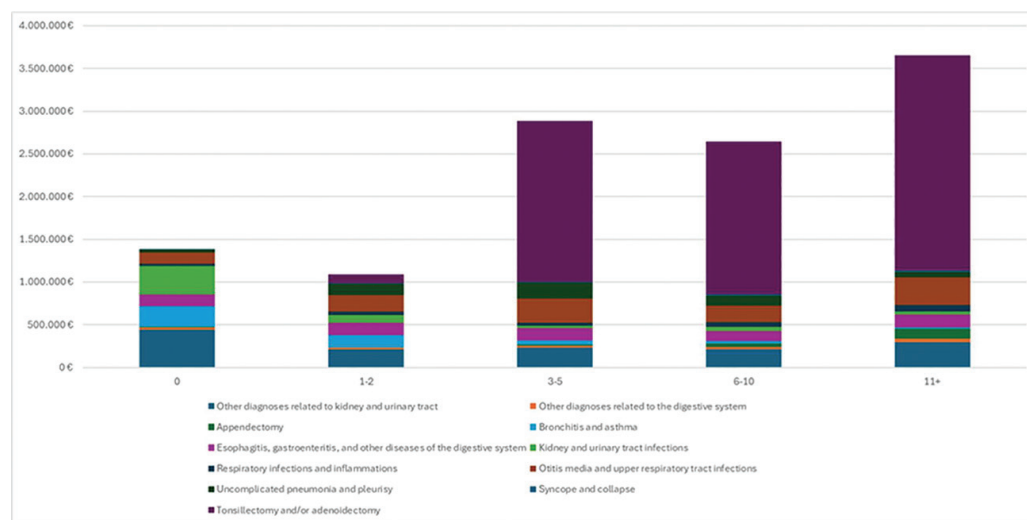


**FIGURA 1** - Total Cost Distribution for Complication Management by Age Group.

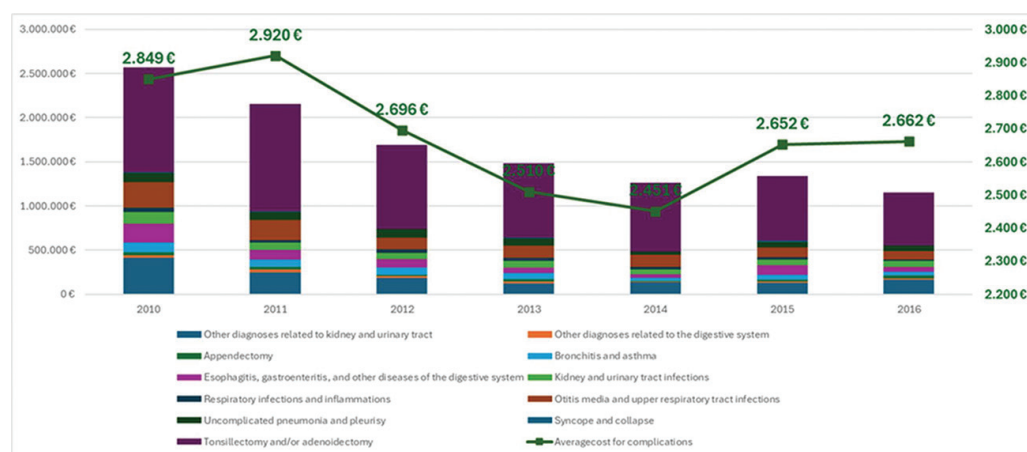


**FIGURA 2** - Trends in Pediatric Hospital Admissions by Therapeutic Indication and Average Complication Costs (2010-2016).

descriptive patterns are consistent with broader considerations about treatment appropriateness across levels of care.

The qualitative survey of experts further confirmed several shared areas of clinical concern. The panel expressed a clear preference for paracetamol at 15 mg/kg up to four times per day in the following clinical situations:

- Varicella
- Pneumonia
- Acute respiratory infections
- Gastrointestinal disturbances with risk of dehydration
- Renal disorders with potential for acute kidney injury
- Kawasaki disease under acetylsalicylic acid treatment
- Post-operative management in ENT procedures (e.g., tonsillectomy) and general surgery (e.g., appendectomy).

These recommendations reflect an effort to minimize the risk of complications through more selective use of fever and pain relief medications, which are in line with current evidence and guideline-based practice.

Among the key barriers to appropriate prescribing, the panel identified:

- parental pressure for rapid symptom resolution,
- frequent use of self-medication at home,
- and the persistence of established clinical habits among pediatricians that may not always align with the most recent recommendations.

In response to these issues, the experts emphasized the need to reinforce the prescribing role of pediatricians, promote educational interventions for families, and support the wider adoption of shared best practices across all levels of care.

## Discussion

This section provides a descriptive interpretation of administrative data; findings are associative and not intended for causal inference.

To support interpretation of the study findings, a scenario analysis was conducted to estimate the potential clinical and economic impact of prescribing appropriateness in children with community-acquired pneumonia. The analysis draws on data from the observational study by François et al. (23),

conducted in France between 1995 and 2003 on 767 children (aged 28 days to 15 years) hospitalized with a diagnosis of pneumonia. Among these, 90 patients (11.7%) developed suppurative complications such as pleural empyema and/or lung abscess.

In the source study, pre-hospital ibuprofen use was associated with suppurative complications in children with community-acquired pneumonia (adjusted OR 2.57). The authors reported a population-attributable fraction of 22%. In our analysis, this figure is applied illustratively to gauge the order of magnitude of potentially preventable events and costs, not to infer individual-level causality.

In this study, that proportion was applied to national administrative data. Specifically, we considered the 119,870 pediatric hospitalizations with a diagnosis of simple pneumonia and pleuritis (DRG 091) recorded in the Italian SDO discharge database from 2010 to 2016.

By applying the complication rate observed in the French study (11.7%), we estimate approximately 14,025 cases of suppurative complications in Italy during the period considered. Of these, around 3,085 cases (22%) could theoretically be avoidable through more selective and cautious use of NSAIDs in the pre-hospital phase.

Given an average cost per complication of €3,316, the potentially avoidable financial burden for the National Health Service would exceed €10.2 million over the same period.

External validity is limited by temporal and organizational changes since 1995–2003 (e.g., epidemiology, care pathways, stewardship practices); therefore, these projections should be viewed as indicative rather than precise forecasts.

Although the administrative data do not permit attribution of individual complications to pre-hospital ibuprofen exposure, the estimates derived here should be interpreted as illustrative, order-of-magnitude projections of the potential impact of improved prescribing.

Avoiding NSAID use in pediatric patients with signs of severe respiratory infection is one of the key evidence-based indications, relevant both from a safety and cost-containment perspective.

The findings from the retrospective analysis highlight the significant clinical and economic burden associated with the management of complications in pediatric care, especially in situations where fever-reducing medications may not have been used optimally. In some diagnostic categories—such as respiratory infections, post-operative ENT complications, and renal conditions—the percentage of patients with complications was higher than average, pointing to the importance of appropriate therapeutic choices early in the disease course.

Age-specific analysis revealed a concentration of costs among children under the age of three, in line with existing literature recommending greater caution with ibuprofen in this age group (4,12,19). In these patients, paracetamol is often preferred, both for its safety profile and for the lower incidence of renal or gastrointestinal adverse effects (19–27).

The integration of qualitative data from the expert panel reinforced these findings, clearly identifying clinical contexts where paracetamol is preferred, and highlighting key barriers to prescribing appropriateness, such as parental pressure, home self-medication, and inconsistencies in recommendations across care settings.

Overall, the results suggest that more thoughtful and context-specific prescribing, led by pediatricians and supported by targeted education for families, may represent an effective strategy to prevent complications and optimize healthcare resource use.

## Limitations and Future Perspectives

This study has several limitations that should be taken into account when interpreting the results. First, the retrospective analysis of administrative data does not allow for a direct causal link to be established between inappropriate use of fever-reducing medications and the observed complications, but rather permits the identification of associations that are consistent with what has been reported in the literature. External validity is limited by temporal and organizational changes since 1995–2003 (e.g., epidemiology, care pathways, stewardship practices). Accordingly, these projections are intended as indicative rather than precise forecasts.

Moreover, the identification of complications was based on ICD-9-CM and DRG coding systems, which, although standardized, may not capture all relevant clinical nuances.

Regarding the qualitative survey, the limited number of experts involved and the absence of a formal consensus process represent an additional constraint. However, this limitation is partly mitigated by the strong alignment between expert opinions and current evidence.

Finally, the scenario analysis—though based on solid data—relies on a simplified model that assumes a uniform distribution of risk and exposure across the pediatric population, without accounting for local organizational or clinical differences.

## Conclusions

In a nationwide administrative dataset, we describe associations between pediatric hospitalizations for selected complications and contexts in which antipyretics are commonly used. While not designed for causal inference, the findings are consistent with the need for careful, context-specific prescribing—particularly for ibuprofen in vulnerable children—and for strengthening caregiver education on correct dosing of paracetamol and ibuprofen. At the system level, periodic updates to pediatric guidance, communication initiatives on dosing accuracy, and audit-and-feedback programs may help improve appropriateness and reduce avoidable costs.

## Disclosures

**Conflict of interest:** The authors declare they have no conflict of interest related to the article.

**Financial support:** This study was funded by Angelini Pharma S.p.a.

## References

1. Chiappini E, Bortone B, Galli L, et al. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015404. [CrossRef PubMed](#)



2. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, et al.; SUBCOMMITTEE ON FEBRILE INFANTS. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021052228. [CrossRef PubMed](#)
3. Chiappini E, Venturini E, Remaschi G, et al.; Italian Pediatric Society Panel for the Management of Fever in Children. 2016 Update of the Italian Pediatric Society Guidelines for management of fever in children. *J Pediatr*. 2017;180:177-183.e1. [CrossRef PubMed](#)
4. Doria M, Careddu D, Iorio R, et al. Paracetamol and ibuprofen in the treatment of fever and acute mild-moderate pain in children: Italian experts' consensus statements. *Children (Basel)*. 2021;8(10):873. [CrossRef PubMed](#)
5. de Martino M, Chiarugi A, Boner A, et al. Working towards an appropriate use of ibuprofen in children: an evidence-based appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295-1311. [CrossRef PubMed](#)
6. Cioffredi LA, Jhaveri R. Evaluation and management of febrile children: a review. *JAMA Pediatr*. 2016;170(8):794-800. [CrossRef PubMed](#)
7. Marseglia GL, Alessio M, Da Dalt L, et al. Acute pain management in children: a survey of Italian pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):156. [CrossRef PubMed](#)
8. Milani GP, Benini F, Dell'Era L, et al.; PIERRE GROUP STUDY. Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):979-982. [CrossRef PubMed](#)
9. Raffaelli G, Orenti A, Gambino M, et al. Fever and pain management in childhood: healthcare providers' and parents' adherence to current recommendations. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5):499. [CrossRef PubMed](#)
10. Panchal NK, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*. 2023;172:113598. [CrossRef](#)
11. Parri N, Silvagni D, Chiarugi A, et al. Paracetamol and ibuprofen combination for the management of acute mild-to-moderate pain in children: expert consensus using the Nominal Group Technique (NGT). *Ital J Pediatr* 49, 36 (2023). [CrossRef](#)
12. Tan E, Braithwaite I, McKinlay CJD, et al. Comparison of acetaminophen (paracetamol) with ibuprofen for treatment of fever or pain in children younger than 2 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2022398. [CrossRef PubMed](#)
13. Torjesen I. Ibuprofen can mask symptoms of infection and might worsen outcomes, says European drugs agency. *BMJ*. 2020;369:m1614. [CrossRef PubMed](#)
14. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nălescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr*. 2013;162(6):1153-1159, 1159.e1. [CrossRef](#)
15. Carnovale C, Mahzar F, Scibelli S, et al. Central nervous system-active drug abused and overdose in children: a worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database. *Eur J Pediatr*. 2019;178(2):161-172. [CrossRef PubMed](#)
16. Marano M, Roversi M, Severini F, et al. Adverse drugs reactions to paracetamol and ibuprofen in children: a 5-year report from a pediatric poison control center in Italy. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):20. [CrossRef PubMed](#)
17. Martinelli M, Quaglietta L, Banderali G, et al. Prescribing patterns, indications and adverse events of ibuprofen in children: results from a national survey among Italian pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):98. [CrossRef PubMed](#)
18. Quaglietta L, Martinelli M, Staiano A. Serious infectious events and ibuprofen administration in pediatrics: a narrative review in the era of COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):20. [CrossRef PubMed](#)
19. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD010061. [CrossRef PubMed](#)
20. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1-9. [CrossRef PubMed](#)
21. Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1873-1878. [CrossRef PubMed](#)
22. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, et al.; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal anti-inflammatory drug without antibiotics for acute viral infection increases the empyema risk in children: a matched case-control study. *J Pediatr*. 2016;175:47-53.e3. [CrossRef PubMed](#)
23. François P, Desrumaux A, Cans C, et al. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):861-866. [CrossRef PubMed](#)
24. von Philipsborn P, Biallas R, Burns J, et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with viral respiratory infections: rapid systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(11):e040990. [CrossRef PubMed](#)
25. Little P, Moore M, Kelly J, et al.; PIPS Investigators. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ*. 2013;347(oct25 2):f6041. [CrossRef PubMed](#)
26. Stuart B, Venekamp R, Hounkpatin H, et al. NSAID prescribing and adverse outcomes in common infections: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(1):e077365. [CrossRef PubMed](#)
27. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. Point d'Information. 2019. [Online](#) (Accessed June 2025)
28. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, et al. Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*. 2001;107(5):1108-1115. [CrossRef PubMed](#)
29. Souyri C, Olivier P, Grolleau S, et al.; French Network of Pharmacovigilance Centres. Severe necrotizing soft-tissue infections and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):249-255. [CrossRef PubMed](#)
30. Alqudah M, Stubbs MA, Al-Masaed M, et al. An evaluation of parents' and caregivers' preferences managing fever in children based on experiences in using ibuprofen and paracetamol: a systematic review. *J Pediatr Nurs*. 2025;80:e272-e281. [CrossRef PubMed](#)
31. Italian Medicines Agency (AIFA). L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. [Online](#) (Accessed June 2025)

# Stima dei pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con icosapent etile in Italia mediante revisione dei dati di letteratura

Pasquale Perrone Filardi<sup>1</sup>, Emanuela Arcangeli<sup>2</sup>, Pierluigi Carullo<sup>3</sup>, Carlotta Galeone<sup>4,5</sup>, Marcello Arca<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University of Naples, Naples - Italy

<sup>2</sup>Market Access and Government Affairs, AMARIN, Milan - Italy

<sup>3</sup>Medical Affairs, AMARIN, Milan - Italy

<sup>4</sup>Bicocca Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milan - Italy

<sup>5</sup>Biostatistics & Outcome Research, Statinfo, Milan - Italy

<sup>6</sup>Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome - Italy

## Estimation of patients potentially eligible for icosapent ethyl therapy in Italy through a review of literature data

**Introduction:** The literature and international Guidelines agree in identifying LDL cholesterol (LDL-C) control as the primary goal for reducing cardiovascular (CV) risk, while hypertriglyceridemia management is a secondary objective. Nevertheless, experimental evidence indicates that elevated triglyceride levels represent a significant CV risk factor.

Epidemiological data about patients with hypertriglyceridemia and residual CV risk in Italy are limited. This study aims to estimate the prevalence of these patients that, despite treatment with high-intensity statins plus ezetimibe and LDL-C levels < 70 mg/dL, may be eligible for treatment with icosapent ethyl (IPE) in Italy.

**Methods:** A literature review was performed to identify evidence on the reimbursed indication of IPE in Italy. Data from literature were used to estimate the number of patients eligible for IPE treatment by calculating a minimum, a maximum, and an average scenario.

**Results:** A total of 94 articles were identified, which, after screening, were reduced to 7 articles included in the analysis. The analysis estimated a range of 2,500 to 78,590 total patients with residual hypertriglyceridemia potentially eligible for IPE treatment in Italy, with an average scenario of 22,427 patients.

The number of eligible patients will depend on the prescription and reimbursement criteria established by AIFA and the evolution of clinical practice concerning lipid-lowering therapies.

**Conclusions:** The reported evidence may be useful for physicians and healthcare policymakers in managing residual CV risk in populations already treated for hypercholesterolemia, contributing to more effective prevention of CV events.

**Keywords:** Cardiovascular risk, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Icosapent ethyl, LDL cholesterol, Statins

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono uno dei più importanti problemi di salute e rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione mondiale (1,2). La riduzione dei livelli della colesterolemia delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) rappresenta il primo intervento terapeutico da realizzare al fine di ridurre il rischio

di sviluppare la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e, più in generale, gli eventi CV ed è considerata fondamentale nella profilassi delle malattie CV. L'impiego delle statine, i principali farmaci ipocolesterolemizzanti, ha portato a una marcata diminuzione dell'incidenza di eventi CV nei pazienti sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria attraverso la riduzione dei livelli di LDL-C (3). Tuttavia, esistono evidenze cliniche e sperimentali del fatto che, anche in presenza di un'efficace riduzione di LDL-C, soprattutto i pazienti in prevenzione secondaria, vale a dire che hanno superato un evento vascolare di tipo ischemico, quale l'infarto acuto del miocardio o l'ictus, rimangano a elevato rischio di recidiva (rischio residuo) (4-7).

I fattori che contribuiscono al rischio residuo sono numerosi e in qualche caso non completamente definiti. Tuttavia, esistono solide prove del fatto che il persistere di elevati livelli

**Received:** February 21, 2025

**Accepted:** September 12, 2025

**Published online:** October 14, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Pierluigi Carullo

email: [pierluigicarullo@gmail.com](mailto:pierluigicarullo@gmail.com)



di trigliceridemia (TG) nonostante le terapie ipolipemizzanti caratterizzi il sottogruppo di pazienti con più elevato rischio CV residuo. Studi epidemiologici osservazionali, studi di randomizzazione mendeliana e anche sotto-analisi di studi di intervento hanno dimostrato una forte relazione causale tra i livelli di TG e l'aumento del rischio di eventi correlati alla ASCVD in pazienti in prevenzione secondaria e con livelli di LDL-C ben controllati (8-10). Per esempio, è stato osservato, in un'ampia coorte di pazienti canadesi in prevenzione secondaria con valori ben controllati di LDL-C, che il 25% mostrava la persistenza di ipertrigliceridemia e che tale condizione causava un aumento del rischio di complicanze ischemiche che cresceva progressivamente a partire da livelli di TG > 133 mg/dL (11). L'associazione tra TG e ASCVD ha solide basi fisiopatologiche. Infatti le lipoproteine ricche in TG possono penetrare nella parete arteriosa e contribuire ai processi pro-aterogenici (12). La relazione tra TG e rischio di ASCVD è stata osservata anche in pazienti a rischio CV moderato. Lo studio italiano osservazionale retrospettivo TG-REAL, condotto utilizzando dati estratti da database amministrativi di pazienti a rischio stimato a 10 anni del 10%, ha rilevato che i pazienti con valori di TG  $\geq$  150 mg/dL sono esposti a un rischio aumentato del 60% di mortalità per tutte le cause e di eventi CV rispetto ai pazienti con TG < 150 mg/dL (13).

Il contributo delle lipoproteine che trasportano i TG, quali le lipoproteine a bassa densità (VLD) e le lipoproteine *remnants*, al processo aterogeno ha solide basi fisiopatologiche in quanto queste particelle possono penetrare nella parete arteriosa, favorire il deposito di lipidi e indurre una potente risposta infiammatoria e pro-trombotica (12).

Queste evidenze hanno portato a migliorare il controllo del rischio di futuri eventi CV (10,14). In numerose Linee Guida e raccomandazioni di società scientifiche, il controllo dell'ipertrigliceridemia viene proposto come un importante obiettivo terapeutico nella prevenzione degli eventi CV (15) soprattutto nello specifico gruppo di pazienti in prevenzione secondaria che mostrano il fenotipo ipertrigliceridemico.

In studi randomizzati e meta-analisi, i farmaci che riducono i livelli di TG, come la niacina a rilascio prolungato e i fibrati, somministrati in aggiunta alla terapia medica appropriata, incluse le statine, non si sono dimostrati efficaci nel ridurre i tassi di eventi CV. Tuttavia, nel recente studio Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Trial (REDUCE-IT), è stato dimostrato che l'icosapent etile (IPE), una formulazione purificata di acido eicosapentaenoico, alla dose di 4 g/die somministrati in una larga coorte di pazienti in prevenzione primaria e secondaria, è stato in grado di ridurre del 25% l'insieme degli eventi CV maggiori, quali la morte cardiovascolare, l'infarto acuto del miocardico non fatale, lo stroke non fatale, la rivascolarizzazione coronarica e l'ospedalizzazione per angina instabile (16). È stato anche dimostrato che l'icosapent etile esercita un effetto antiossidante e antitrombotico, favorisce il miglioramento della funzione endoteliale e aumenta lo spessore e la stabilità della capsula fibrosa (17).

Tali risultati hanno portato a raccomandare l'impiego dell'IPE nei pazienti in prevenzione secondaria nei quali, nonostante la terapia con statine e un buon controllo del LDL-C, persista un'elevazione dei TG (18,19). Ciò ha, di conseguenza,

posto la necessità di definire la dimensione della popolazione di pazienti con queste caratteristiche e che quindi potrebbero beneficiare della terapia con IPE in Italia. Tuttavia, informazioni epidemiologiche al riguardo nella popolazione italiana sono molto limitate. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di provare a ottenere dall'analisi dei dati disponibili in letteratura una possibile stima delle dimensioni in Italia della popolazione di pazienti in prevenzione secondaria che, nonostante un'efficace terapia ipocolesterolemizzante (LDL-C < 70 mg/dL), presentano una persistente elevazione dei livelli di TG.

## Metodologia

È stata condotta una revisione della letteratura con l'obiettivo di identificare pubblicazioni dalle quali si potesse ricavare la prevalenza della popolazione di pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con IPE per ciascuno dei criteri delle indicazioni all'impiego dell'IPE formulate dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) (18), che rappresentano il riferimento regolatorio scientifico per l'impiego del farmaco e che risultano riconosciute anche nel contesto normativo italiano:

1. pazienti di età 18-80 anni con malattia CV accertata;
2. indice di massa corporea (BMI)  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>;
3. pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe;
4. livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dL;
5. ipertrigliceridemia residua (TG  $\geq$  150 mg/dL).

Pertanto, è stata effettuata una ricerca nel database PubMed utilizzando i termini chiave <cardiovascular AND (Italy OR Italian) AND (secondary prevention OR hypertriglyceridemia) > presenti nel titolo o nell'abstract degli articoli. Questa revisione includeva solo articoli pubblicati dall'inizio del 2010 fino al 15 febbraio 2024, per valutare dei dati recenti. A priori non è stata applicata alcuna restrizione in termini di popolazione o di disegno dello studio.

L'estrazione e la sintesi dei documenti è stata condotta da due ricercatori indipendenti e i disaccordi sono stati risolti attraverso la discussione fino al raggiungimento del consenso. Una prima fase ha valutato la pertinenza dell'articolo riguardo allo scopo della ricerca in base alla lettura dell'abstract e successivamente è stata condotta una revisione del testo completo per gli articoli ritenuti pertinenti. Dopo che la selezione degli studi è stata completata e che sono stati identificati gli articoli idonei, sono state recuperate le seguenti informazioni, creando una sintesi: primo Autore dello studio, anno di pubblicazione, tipologia di studio, popolazione in studio, totale dei pazienti e le evidenze per i differenti elementi di ricerca. Qualora lo studio non riportasse esattamente la stima relativa all'elemento di ricerca, è stata ricalcolata sulla base dei dati disponibili all'interno dell'articolo. Infine, gli Autori hanno suggerito un ulteriore articolo di conoscenza personale da includere nella ricerca. I dati identificati dalla letteratura sono stati utilizzati per stimare i pazienti eleggibili al trattamento con icosapent etile calcolando uno scenario minimo, con l'utilizzo dei range inferiori degli elementi di ricerca, uno scenario massimo, con l'utilizzo dei range superiori degli elementi di ricerca, e uno scenario medio, dato

dalla media dei diversi studi per ciascun elemento, in linea con quanto adottato in altre pubblicazioni precedenti (20,21).

## Risultati

In totale sono stati individuati 94 articoli, i cui abstract sono stati esaminati per individuare gli studi che includevano almeno uno degli elementi di interesse per la stima della popolazione potenzialmente candidabile alla terapia con icosapent etile in Italia. Sono stati così identificati 14 articoli che, sottoposti a una più approfondita analisi, sono stati ridotti di ulteriori 8 articoli che non rispondevano ai criteri definiti in quanto le evidenze riportate non erano pertinenti con gli elementi di ricerca. In conclusione, 6 articoli sono stati inclusi nella revisione della letteratura dopo lo screening dei documenti e un articolo è stato suggerito dagli Autori. La Figura 1 illustra il processo di selezione degli articoli.

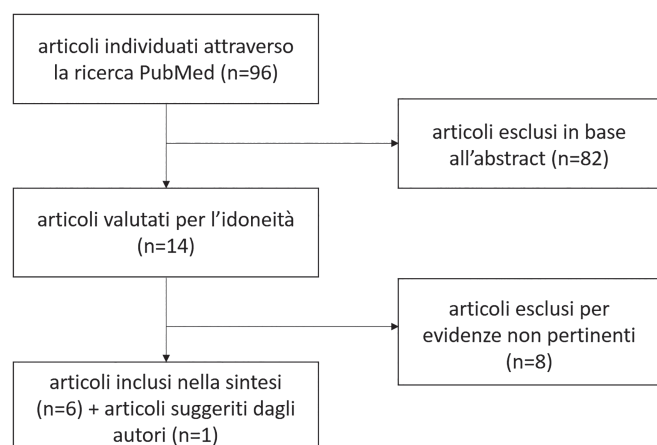


**FIGURA 1** - Flow chart di selezione degli articoli.

La Tabella 1 presenta le principali caratteristiche dei 7 studi inclusi nella revisione di letteratura. Quasi la totalità degli studi era di tipo osservazionale retrospettiva e in una minoranza di casi si trattava di studi trasversali o prospettici. È stata riscontrata eterogeneità in merito alle popolazioni in studio che differiscono a seconda dei criteri di inclusione definiti in accordo con l'obiettivo principale dei singoli studi.

Nella Tabella 2 sono descritti i valori di prevalenza dei singoli criteri fenotipici di eleggibilità alla terapia con IPE, come precedentemente riportato. La percentuale di pazienti 18-80 anni con malattia CV accertata variava tra il 5% e il 18,6% ed era abbastanza disomogenea fra gli studi (22-24). Nel 2021, Morieri et al. hanno stimato che 11.977 (5%) pazienti erano in prevenzione secondaria sul totale di 241.712 pazienti con almeno un referto di analisi lipidica (22). Un altro studio condotto da Morieri et al. nell'anno precedente ha stimato che 11.550 pazienti avevano una storia CV pregressa, vale a dire il 17% della popolazione di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con diabete di secondo tipo e con informazioni sui livelli di LDL-C (68.107), vale a dire l'11% dei pazienti diabetici con età compresa tra i 18 e gli 80 anni (104.726) (24). Arca et al. nel 2018 hanno stimato che il 18,6% dei pazienti presentava ASCVD considerando i 194.128 pazienti maggiorenni con una misurazione valida di LDL-C e almeno 2 anni di iscrizione continuativa nel database (23).

Un solo studio ha permesso di stimare il secondo elemento, vale a dire i pazienti con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, in quanto, riportando un BMI mediano pari a 27,2 kg/m<sup>2</sup> sulla popolazione generale tra i 18 e i 75 anni, ha riscontrato che circa il 50% dei pazienti aveva un BMI oltre la soglia ricercata (25). La percentuale di pazienti in prevenzione secondaria in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe variava tra il 2,6% e il 18,6% (22,23,26). Nel 2021 Morieri et al. stimavano che il 4% dei pazienti in prevenzione secondaria era in trattamento con combinazione fissa statina ad alta intensità più ezetimibe (22). Analogamente, Arca et al. nel 2018 hanno stimato che, nella coorte dei pazienti con ASCVD, il 2,6% era in trattamento con statine ad alta intensità più ezetimibe (23). Infine, Del Pinto et al. hanno stimato che, nei pazienti ad altissimo rischio con sindrome coronarica acuta e con LDL-C non a target alla dimissione dell'evento, le statine ad alta intensità in associazione con ezetimibe sono state prescritte al 18,6% dei pazienti (26). In merito al raggiungimento del livello target di LDL-C, un intervallo compreso tra il 47% e il 51% dei pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe ha raggiunto un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL (22,24,27). Morieri et al. nel 2020 stimavano che, tra i pazienti con precedente evento CV, il 47,0% dei pazienti trattati con statina più ezetimibe aveva un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL e, successivamente, in un altro studio nel 2021, hanno riscontrato che il 51% dei pazienti con combinazione fissa statina ad alta intensità più ezetimibe ha raggiunto un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL (22,24). In modo analogo, Sciattella et al. hanno stimato che il 48,7% dei pazienti con statine ad alta intensità ha raggiunto un livello di LDL-C < 70 mg/dL in pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio e/o arteriopatia periferica e con almeno due prescrizioni di statine e/o ezetimibe (27). Recentemente, De Luca et al. hanno riscontrato che il 17,5% dei pazienti a rischio molto elevato con sindromi coronariche croniche e baseline TG > 150 mg/dL era trattato con statine più ezetimibe e, considerando i dati di follow-up, questa percentuale aumentava al 19,4% (28).

Le stime derivate sono state poi utilizzate per calcolare la popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con IPE in Italia, i cui risultati sono presentati nella Tabella 3. Partendo dal dato ISTAT sulla popolazione italiana residente in Italia, sono stati stimati 2.500 pazienti con ipertrigliceridemia residua potenzialmente candidabili al trattamento con IPE considerando uno scenario minimo, vale a dire impiegando i valori inferiori dei range di prevalenza delle singole caratteristiche, 78.590 pazienti considerando lo scenario massimo, vale a dire impiegando i valori più elevati dei range di stima delle prevalenze, e 22.427 pazienti eleggibili al trattamento considerando lo scenario intermedio (29).

## Discussione

Questo studio si propone di stimare la numerosità della popolazione con ipertrigliceridemia residua potenzialmente candidabile al trattamento con IPE in Italia. A oggi, la letteratura al riguardo è scarsa e non fornisce stime accurate di

**TABELLA 1** - Caratteristiche degli studi inclusi

| Fonte              | Tipologia di studio                                                                                                                                                                                      | Popolazione in studio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Totale pazienti                                                                                                |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morieri ML, 2021   | Studio osservazionale retrospettivo sui dati amministrativi del Distretto del Sistema Sanitario Regionale di Padova e sui dati del Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova | Pazienti con almeno un referto di routine di analisi lipidiche di laboratorio (colesterolo totale, colesterolo LDLc e colesterolo HDL) e un concomitante trattamento con statine (Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina, Simvastatina + Ezetimibe, Atovarvastatina + Ezetimibe, Rosuvastatina + Ezetimibe) | 241.712 pazienti con almeno un referto di analisi lipidica e 37.883 (16%) di questi in trattamento con statine |
| Arca M, 2018       | Studio osservazionale retrospettivo sul database IMS con dati di circa 700 cliniche di medici di medicina generale italiani                                                                              | Pazienti con una misurazione valida di colesterolo LDL, almeno 2 anni di iscrizione continuativa nel database, maggiorenni e con 1 condizione di rischio cardiovascolare alto/altissimo come definito dalle Linee Guida ESC/EAS del 2011                                                                                                   | 66.158 pazienti                                                                                                |
| Caserta CA, 2017   | Studio osservazionale trasversale su un campione randomizzato della popolazione di Cittanova a cura dell'Associazione Calabrese di Epatologia e dell'Istituto Superiore di Sanità                        | Pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 992 pazienti                                                                                                   |
| Sciattella P, 2022 | Studio osservazionale retrospettivo sui dati dei sistemi informativi sanitari della regione Marche e dell'Unità Sanitaria Locale 2 dell'Umbria                                                           | Pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio e/o arteriopatia periferica, con almeno due prescrizioni di statine e/o di ezetimibe                                                                                                                   | 17.881 pazienti                                                                                                |
| Morieri ML, 2020   | Studio osservazionale retrospettivo sui dati di 46 ambulatori diabetologici in Italia                                                                                                                    | Pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con diabete di secondo tipo e con informazioni disponibili sull'uso (o meno) di statine e/o ezetimibe                                                                                                                                                                                     | 104.726 pazienti                                                                                               |
| De Luca L, 2023    | Studio osservazionale prospettico sui dati di 183 cardiologi in Italia                                                                                                                                   | Pazienti a rischio molto elevato con sindromi coronariche croniche trattati con statine e con misurazioni di trigliceridi disponibili escludendo i pazienti trattati con fibrati o acidi omega 3                                                                                                                                           | 2.652 pazienti                                                                                                 |
| Del Pinto M, 2023  | Studio osservazionale retrospettivo e prospettico a seguito di un percorso formativo sui pazienti ad altissimo rischio con sindromi coronariche acute in 13 dipartimenti di cardiologia italiani         | Pazienti ad altissimo rischio con sindrome coronarica acuta e con un livello di colesterolo LDL non target alla dimissione                                                                                                                                                                                                                 | 336 pazienti                                                                                                   |

**TABELLA 2** - Evidenze degli studi per i differenti elementi di ricerca

| Primo Autore, Anno Pubblicazione | Pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata | BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> | Trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe | Livelli target di colesterolo LDL (<70 mg/dL) | Ipertrigliceridemia residua (TG $\geq 150$ mg/dL) |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Morieri ML, 2021                 | 5%                                                         |                                 | 4%                                                      | 51%                                           |                                                   |
| Arca M, 2018                     | 18,6%                                                      |                                 | 2,6%                                                    |                                               |                                                   |
| Caserta CA, 2017                 |                                                            | 50%                             |                                                         |                                               |                                                   |
| Sciattella P, 2022               |                                                            |                                 |                                                         | 48,7%                                         |                                                   |
| Morieri ML, 2020                 | 11-17%                                                     |                                 |                                                         | 47%                                           |                                                   |
| De Luca L, 2023                  |                                                            |                                 |                                                         |                                               | 17,5-19,4%                                        |
| Del Pinto M, 2023                |                                                            |                                 | 18,6%                                                   |                                               |                                                   |

questa popolazione sulla base dei criteri di eleggibilità proposti, vale a dire pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con malattia CV accertata, con BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe, che abbiano raggiunto livelli di LDL-C < 70 mg/dL e che presentino

un'ipertrigliceridemia residua (TG  $\geq 150$  mg/dL). Per questo motivo, è stata condotta una ricerca bibliografica al fine di trovare evidenze che potessero aiutare a definire la numerosità di questi pazienti. Le stime che sono derivate dalla presente analisi suggeriscono numerosità che variano da un

**TABELLA 3** - Stima della popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con acido eicosapentaenoico

|                                                                       | Scenario Minimo | Scenario Massimo | Scenario Medio |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Popolazione italiana 18-80 anni*                                      | 45.880.169      | 45.880.169       | 45.880.169     |
| % pazienti con malattia cardiovascolare accertata                     | 5,0%            | 18,6%            | 12,9%          |
| Pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata            | 2.294.008       | 8.533.711        | 5.918.542      |
| % pazienti con BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>                        | 50,0%           | 50,0%            | 50,0%          |
| Pazienti con BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup>                          | 1.147.004       | 4.266.856        | 2.959.271      |
| % pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe | 2,6%            | 18,6%            | 8,4%           |
| Pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe   | 29.822          | 794.318          | 248.579        |
| % pazienti con livelli di colesterolo LDL $< 70$ mg/dL                | 47,0%           | 51,0%            | 48,9%          |
| Pazienti con livelli di colesterolo LDL $< 70$ mg/dL                  | 14.016          | 405.102          | 121.555        |
| % pazienti con ipertrigliceridemia residua (TG $\geq 150$ mg/dL)      | 17,5%           | 19,4%            | 18,5%          |
| Pazienti con ipertrigliceridemia residua (TG $\geq 150$ mg/dL)        | 2.453           | 78.590           | 22.427         |

\*ISTAT, Popolazione residente in Italia al 1° gennaio 2023, dati estratti il 29 febbraio 2024.

minimo di 2.500 pazienti a un massimo di 78.590, con un valore intermedio di 22.427 pazienti. Tale variabilità dipende dal modo diverso con cui sono state raccolte e valutate le diverse coorti. Nella ricerca bibliografica, al fine di sopprimere alla mancanza di dati, sono stati considerati tutti gli studi che fornissero evidenze sugli elementi di ricerca, senza escludere a priori nessuna tipologia di studio o di popolazione.

La percentuale di pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata variava tra il 5% e il 18,6% con una certa disomogeneità fra gli studi (22-24). Due studi sulla popolazione generale ambulatoriale che hanno considerato differenti fasce d'età rispetto al presente studio hanno stimato che l'8,6% e il 28,4% dei pazienti tra i 40 e i 79 anni e i 40 e i 65 anni, rispettivamente, erano in prevenzione secondaria (30,31). Un importante studio italiano su circa 7.000 soggetti con età compresa tra i 49 e i 70 anni seguiti dai medici di base ha dimostrato che il 15,1% di questi era a rischio CV elevato e il 19,9% a rischio molto elevato, secondo le tabelle di rischio del Progetto CUORE, per un totale di circa 10,9 milioni di soggetti a rischio CV elevato o molto elevato nella popolazione generale italiana (32,33). Dati analoghi sono stati riscontrati dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) in un'indagine epidemiologica su campioni random di popolazione generale in Italia, nella quale negli uomini è stata registrata una prevalenza per le malattie coronariche del 6,7%, per le malattie cerebrovascolari dell'1,5% e per le procedure interventistiche del 4,2%, mentre, nelle donne, erano pari al 6,2%, all'1,3% e allo 0,8%, rispettivamente (32). Queste evidenze sono in linea con i nostri risultati confermando l'ampia popolazione italiana con malattia CV accertata.

Un solo studio ci ha fornito la stima del 50% della popolazione con un BMI superiore o uguale a 27 kg/m<sup>2</sup>, in quanto in letteratura sono riportati generalmente il dato medio oppure la distribuzione per classi di obesità e sovrappeso utilizzando i valori soglia di 25 kg/m<sup>2</sup> e di 30 kg/m<sup>2</sup> (25). Gli Autori credono che questo dato sia solido considerando che, nella popolazione in prevenzione secondaria il range di BMI medio varia

tra 26,5 kg/m<sup>2</sup> e 29,6 kg/m<sup>2</sup>, con una percentuale di obesità che arriva fino al 41,8% (24,28,30,31).

Nella nostra revisione, la percentuale di pazienti in prevenzione secondaria in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe variava tra il 2,6% e il 18,6% (22,23,26). Morieri et al., che hanno stimato che il 4% dei pazienti è trattato con statina ad alta intensità più ezetimibe, hanno considerato le sole combinazioni fisse (22). Uno studio condotto da Rea et al. sulla popolazione lombarda ha evidenziato che, in una coorte di pazienti trattati con statine più ezetimibe, 2.881 hanno iniziato il trattamento con una combinazione estemporanea e 5.351 con una combinazione fissa, vale a dire che più di un terzo dei pazienti (35%) inizia il trattamento con due farmaci (34). A supporto dei nostri risultati, c'è un importante studio osservazionale trasversale condotto in 18 Paesi su pazienti a cui è stata prescritta la terapia ipolipemizzante per la prevenzione primaria o secondaria nell'assistenza primaria o secondaria in tutta Europa, nel quale l'utilizzo di statine a intensità moderata-alta in combinazione con ezetimibe è stato identificato nel 9% dei pazienti (35).

Le evidenze degli studi sul raggiungimento di livelli di LDL-C  $< 70$  mg/dL per i pazienti in trattamento con statine ad alta intensità più ezetimibe sono risultate abbastanza omogenee con un range di valori che va dal 47% al 51%, trovando riscontro con le Linee Guida europee sulla dislipidemia.

Anche se la letteratura e le Linee Guida internazionali concordano nell'individuare nella colesterolemia e nel LDL-C il primo obiettivo di trattamento, evidenze sperimentali solide indicano come livelli elevati di TG rappresentino un importante fattore di rischio CV (36). È stato trovato un solo studio che stimava la percentuale dei pazienti con TG al baseline e al follow-up  $> 150$  mg/dL in trattamento con statine più ezetimibe, identificandola al 17,5% e al 19,4%, rispettivamente (28). Analogamente, lo studio RIACE su 15.933 pazienti con diabete di tipo 2 ha evidenziato un'ipertrigliceridemia residua nei pazienti in trattamento con statine pari al 14,7% (37). Un altro studio recente ha riscontrato una percentuale pari al 17,8% di pazienti con TG  $> 150$  mg/dL alla fine di un percorso di riabilitazione cardiaca (38).

Al contrario, lo studio REDUCE-IT ha dimostrato una riduzione del 25% degli eventi correlati alla ASCVD con l'uso di icosapent etile, l'estere etilico altamente purificato ( $\geq 96\%$ ) dell'acido eicosapentaenoico, rispetto al placebo. Inoltre, REDUCE-IT è il primo studio clinico che utilizza un agente ipolipemizzante come terapia adiuvante di una statina ad aver dimostrato una significativa riduzione della mortalità CV e riduzioni significative di ictus, della necessità di rivascolarizzazione e di infarto miocardico (16,39).

La popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con icosapent etile in Italia, come emerso dal nostro studio, è circoscritta ai pazienti ad altissimo rischio CV. Recentemente, Verma et al. hanno dimostrato che, dei 7.020 partecipanti con diabete di tipo 2 e malattia CV accertata dello studio EMPA-REG OUTCOME, 1.810 (25,8%) hanno soddisfatto i criteri REDUCE-IT (terapia con statine al basale, TG 135-499 mg/dL e LDL-C 41-100 mg/dL) e 3.182 (45,3%) hanno soddisfatto i criteri di indicazione della Food and Drug Administration (TG  $\geq 150$  mg/dL) per il trattamento con icosapent etile (40).

Le revisioni dei dati epidemiologici hanno diverse limitazioni. In primo luogo, l'approccio metodologico adottato per la ricerca bibliografica non è stato strutturato come una revisione sistematica in senso stretto. Tuttavia, è stato sviluppato secondo criteri razionali e coerenti con l'obiettivo dell'analisi, con particolare attenzione alla rilevanza clinica dei dati identificati. Le fonti sono state valutate indipendentemente da due ricercatori e gli eventuali disaccordi sono stati risolti tramite confronto e consenso. Ulteriori limiti di questo studio sono legati al numero degli articoli identificati, alle evidenze in essi riportate e alla loro qualità. Nella nostra analisi, la letteratura disponibile per l'identificazione della popolazione target è limitata. Con questo studio gli Autori contribuiscono ad approfondire le conoscenze su questo argomento per una migliore prevenzione degli eventi CV.

Inoltre, la presenza di eterogeneità in alcuni risultati, come per esempio sull'utilizzo delle statine ad alto dosaggio in associazione con ezetimibe, può essere spiegata da diversi fattori, tra cui principalmente il tipo di studio analizzato, il periodo storico, l'evoluzione delle Linee Guida e della pratica clinica e la popolazione in studio. La sintesi dei risultati risulta pertanto difficile con output eterogenei. Infine, bias di selezione o bias di interpretazione possono condizionare le revisioni, influenzando la validità dei risultati complessivi.

Le evidenze sperimentali sono state fatte proprie dalle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie pubblicate nel 2019, che suggeriscono l'utilizzo di icosapent etile in combinazione con una statina per i pazienti ad alto rischio che mostrano livelli di TG compresi tra i valori di 135 e 499 mg/dL (19). L'indicazione è stata ripresa anche dalle Linee Guida ESC Prevention 2021(41) e più recentemente dalle Linee Guida ESC 2023 per la gestione del paziente diabetico e con sindrome coronarica acuta (42,43) e dalle Linee Guida ESC 2024 per la gestione delle malattie arteriose e aortiche periferiche (44).

## Conclusioni

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che lo scenario medio della popolazione potenzialmente candidabile al

trattamento con IPE in Italia è di 22.427 pazienti. Le nostre evidenze possono essere utili, per i medici e i responsabili delle politiche sanitarie, nel trattamento del rischio CV residuo e quindi per una migliore prevenzione degli eventi CV.

## Acknowledgements

Methodological support for the literature analysis was provided by Claudio Ripellino on behalf of Health Publishing and Services Srl.

## Disclosures

**Conflict of interest:** EA and PC are AMARIN employees. PPF, CG, and MA have nothing to declare.

**Financial support:** Editorial assistance was provided by Claudio Ripellino, on behalf of Health Publishing and Services Srl. This assistance was supported by an unrestricted support by AMARIN.

**Authors contribution:** EA, PC, and CG conceptualized the study; EA, PC, CG, PPF, and MA conducted the literature search, analyzed the data, wrote, edited, and revised the manuscript. The Authors agree on the final version of the manuscript to be submitted.

**Data availability statement:** The data used for analysis are reported within the manuscript.

## Bibliografia

1. 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](#)
2. Vanuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari - Edizione 2014. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(4):7-31. [CrossRef](#)
3. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. [CrossRef PubMed](#)
4. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. [CrossRef PubMed](#)
5. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016;225:184-196. [CrossRef PubMed](#)
6. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016;65(7):1767-1778. [CrossRef PubMed](#)
7. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):330-343. [CrossRef PubMed](#)
8. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730. [CrossRef PubMed](#)
9. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute

- coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2267-2275. [CrossRef PubMed](#)
10. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. [CrossRef PubMed](#)
  11. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(1):86-94. [CrossRef PubMed](#)
  12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361. [CrossRef PubMed](#)
  13. Arca M, Veronesi C, D'Erasmus L, et al; Local Health Units Group †. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e015801. [CrossRef PubMed](#)
  14. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-458. [CrossRef PubMed](#)
  15. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):159. [CrossRef PubMed](#)
  16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. [CrossRef PubMed](#)
  17. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135-1147. [CrossRef PubMed](#)
  18. EMA. Icosapent ethyl. [Online](#) (Accessed February 2025)
  19. 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](#)
  20. Neri I, Galeone C, Pelucchi C, et al. Atopic Dermatitis in Italian Pre-School Children: Literature Review of Epidemiological Data with a Focus on Disease Prevalence and Severity. *Children (Basel)*. 2023;10(10):29. [CrossRef PubMed](#)
  21. El Hachem M, Naldi L, Neri I, Pedone MP, Fanelli F, Galeone C. Atopic dermatitis in schoolchildren and adolescents: a critical review of Italian epidemiological data and systemic treatments. *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156(6):650-658. [CrossRef PubMed](#)
  22. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):144. [CrossRef PubMed](#)
  23. Arca M, Ansell D, Averna M, et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: insights from Italian general practice. *Atherosclerosis*. 2018;271:120-127. [CrossRef PubMed](#)
  24. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP; the DARWIN-T2D Network of the Italian Diabetes Society. Cholesterol lowering therapies and achievement of targets for primary and secondary cardiovascular prevention in type 2 diabetes: unmet needs in a large population of outpatients at specialist clinics. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):190. [CrossRef PubMed](#)
  25. Caserta CA, Mele A, Surace P, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(1):77-81. [CrossRef PubMed](#)
  26. Del Pinto M, Amico F, Brunetti N, et al. Secondary prevention and follow-up of patients with ACS and not-at-target LDL: an Italian real-world retro-prospective analysis by the inertia group. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;17:200181. [CrossRef PubMed](#)
  27. Sciattella P, Maggioni AP, Arcangeli E, Sidelnikov E, Kahangire DA, Mennini FS. Healthcare Resource Utilization, Cardiovascular Event Rate and Use of Lipid-Lowering Therapies in Secondary Prevention of ASCVD in Hospitalized Patients in Italy. *Adv Ther*. 2022;39(1):314-327. [CrossRef PubMed](#)
  28. De Luca L, Temporelli PL, Gulizia MM, et al; START Investigators. Prevalence and predictive role of hypertriglyceridemia in statin-treated patients at very high risk: insights from the START study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(12):2398-2405. [CrossRef PubMed](#)
  29. ISTAT.Inds. Statistiche Demografiche, Popolazione residente Italia 1 gennaio 2023. [Online](#) (Accessed February 2025)
  30. Taghni E, Filippi A, Casula M, et al. Risk Factors Distribution and Cardiovascular Disease Prevalence in a Representative Sample of Italian Population: the CHECK Study. *Open J Epidemiol*. 2012;2:90-100. [CrossRef](#)
  31. Presta V, Figliuzzi I, Miceli F, et al; EFFECTUS Steering Committee. Achievement of low density lipoprotein (LDL) cholesterol targets in primary and secondary prevention: analysis of a large real practice database in Italy. *Atherosclerosis*. 2019;285:40-48. [CrossRef PubMed](#)
  32. Volpe M, Tocci G, Accettura D, et al. [Consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy - 2018]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(2)(suppl 1):15-95S. [CrossRef PubMed](#)
  33. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(4):393-399. [PubMed](#)
  34. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther*. 2021;38(10):5270-5285. [CrossRef PubMed](#)
  35. 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](#)
  36. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(3):197-205. [CrossRef PubMed](#)
  37. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125512. [CrossRef PubMed](#)
  38. Maloberti A, La Rosa A, Toscani G, et al. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence and their association with extreme cardiovascular risk and left ventricular function. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence. *Eur Heart J Suppl*. 2024;26(suppl 2):ii29-ii29. [CrossRef](#)
  39. Qi YY, Yan L, Wang ZM, et al. Comparative efficacy of pharmacological agents on reducing the risk of major adverse

- cardiovascular events in the hypertriglyceridemia population: a network meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):15. [CrossRef PubMed](#)
40. Verma S, Kosmopoulos A, Bhatt DL, et al. Generalizability of REDUCE-IT eligibility criteria in a large diabetes cardiovascular outcomes trial: A post hoc subgroup analysis of EMPA-REG outcome: Analysis of EMPA-REG OUTCOME using REDUCE-IT criteria. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100510. [CrossRef PubMed](#)
41. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. [CrossRef PubMed](#)
42. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. [CrossRef PubMed](#)
43. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. [CrossRef PubMed](#)
44. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-3700. [CrossRef PubMed](#)

# Patient and public involvement in health technology assessment committees: who is free from conflicts of interest?

Gustavo H Marin<sup>1</sup>, Santiago Hasdeu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CUFAR-National University of La Plata- CONICET (PAHO-OMS Collaborating Center), Argentine's HTA Network (RedArETS), REDETSa (PAHO)

<sup>2</sup>Collective Health Department, Comahue National University, Neuquén, Argentina. RedArETS, REDETSa (PAHO)

## ABSTRACT

Scientific and technological advances have increased the capacity to prevent diseases, perform diagnoses, and develop innovative treatments. To analyze whether these technologies should be incorporated into healthcare systems, Health Technology Assessment (HTA) Committees were created.

There is a debate about who should be part of such committees. Typically, committee members are scientific experts, agents of funding entities (Ministries of Health), and patients as representatives of the community. It is important to reflect on the conflicts of interest that each member may have.

Those who come from the scientific sector (universities, research centers) have fewer conflicts of interest and more independence for decision-making.

The agents designated as members by the Ministries of Health of each country are usually qualified professionals, but still employees of those who will later have to pay for the technology.

The third type of members are patients representing the community. This participation is considered a guarantee of neutrality, however, since patients are affected by the same health problem that is being analyzed, it exists a personal interest in expecting that a new medicine could be accepted to benefit other patients with the same condition (horizontal equity); with a potential risk of not showing the same empathy in recognizing the impact of this decision on other health problems (vertical equity).

This text discusses the composition of HTA Committees, the conflicts of interest of its members, and the potential impact of these decisions on equity in access to the population to essential goods.

**Keywords:** Biomedical, Citizen participation in science and technology, Conflict of interest, Health equity, Technology assessment

In recent decades, scientific and technological advances have improved healthcare, especially in terms of the ability to prevent diseases, in precision diagnostic procedures, and innovative treatments that improve efficacy and minimize risks (1). Some of these new options, based on the modulation of tissue functions using genetics, nanotechnology, robotics, telemedicine, and artificial intelligence, have had a positive impact on prolonging human life and improving quality of life.

However, these achievements have been accompanied by a "Schumpeterian" increase in prices, based on their monopolistic status, patent validity, or their irreplaceability for certain

pathologies. Thus, since the beginning of the 21st century, new terms such as "high-cost or high/very high-priced drugs" have been introduced (2). The availability of these new therapeutic options created new individual demands, which, due to their high cost, put at risk the budgets of health systems, their commitment to provide collective care of the community, and the equity in health resources distribution (3).

In order to discern among the numerous therapeutic offers, which one of these options should be included in the lists of medicines provided by the public sector or social security in different Latin American and Caribbean countries (4), Committees for the Assessment of Medicines and other Health Technologies (HTA) have emerged throughout the region. Examples of these are CONETEC in Argentina; CONITEC in Brazil; ETESA-SBE in Chile; IETS in Colombia; ETS in Ecuador; and IETSI in Peru, among others; these are grouped into a continental network called RedETSa (4). These Committees, generally linked to the Ministries of Health or Social Security institutions of each country, are composed

**Received:** August 8, 2025

**Accepted:** September 29, 2025

**Published online:** October 27, 2025

**Corresponding author:**

Gustavo H Marin

email: [gmarin@med.unlp.edu.ar](mailto:gmarin@med.unlp.edu.ar)



by their own staff (healthcare workers from the department itself), as well as experts in the subject matter, and community participation, which is carried out in most cases through patient invitations (5,6).

The characteristics sought by members to integrate these HTA Committees are their knowledge, their suitability, and their absence of conflicts of interest (COI) in order to avoid bias in the recommendations/decisions (5).

The scientific experts invited to join these Committees usually come from universities or recognized research centers in each country. The requirements to integrate the committee are their academic background, their knowledge, and the absence of COI regarding the drug under review or the pharmaceutical companies that produce it. These conditions for the members guarantee the necessary skills, hierarchy, and independence to ensure the highest level of quality in future recommendations arising from the committee.

Another type of member of the HTA Committee is an agent appointed by the Ministry of Health or Social Security of each country. While these members are often health professionals with specific knowledge of technologies (pharmacologists, pharmacists, engineers, biochemistries) or with complementary skills necessary for HTA (such as economists, epidemiologists, ethicists, among others), the fact that they will be employed by those who will later finance those technologies covered by the health system, makes their participation potentially objectionable to beneficiaries or those who market those products.

There is a third type of HTA Committee member who represents community participation, which, in the region of Latin America, is typically represented by patients suffering from the disease under study, or NGOs that include family members of patients affected by that disease. These members express their opinions on the health problem associated with the technology under evaluation (8,9).

In order to avoid this potential bias that could modify the recommendation/decision arising from analysis, a mandatory procedure is included by most of the Committees and Agencies, demanding that all its members must sign a COI (10).

Most of the HTA analysis requests that reach the Committee's secretaries arise from applications submitted by prescribers, who might be influenced in various ways by the Pharmaceutical Industry (11).

We have observed that patients often staunchly defend the prescriptions given to them by their treating physicians, even when it is proven that those physicians have a close relationship with the companies that sell the prescribed medical technology (12-15).

On the other hand, there is a valid and indisputable interest among patients affected by a specific health problem in hoping that a new medication can change the course of their illness, and therefore, they expect funders to offer this therapeutic option. However, this self-interest might constitute a form of bias in the decision-making process within the Committee. Patients suffering from health problems being analyzed by the HTA Committee will likely advocate for influencing decisions that have a direct impact on horizontal equity, that is, "treating equals equally." However,

they probably do not have the same motivation to influence "vertical equity," that is, "treating those who are different differently" (16). For example, a group of patients with diabetes will advocate for all diabetics to benefit from a new drug (promoting horizontal equity), but they may not show the same interest in the cost-utility of this decision, which means that this judgment could potentially limit access to other goods by patients with other health problems (affecting vertical equity).

Community participation is extremely important to ensure that the HTA Committee's membership has the necessary validity and transparency (17). However, the current method of patient selection in many of the Latin American HTA Committees does not appear to be the best option for such representation. Just as jury trials in the justice system randomly select representatives of the whole community, ensuring the independence of those who must render verdicts and excluding those with special interests or connections among the interested parties, community members who serve on HTA Committees should be selected in the same manner. In health systems in other regions, this problem led to the creation of Citizen Councils to make decisions in which they have no direct personal or family interest (18).

Some authors took notice of this potential bias in the selection of patients in HTA processes in the Latin-American region (6) and in Europe (20). In the latter, the current concerns include potential over-representation of some expert patients, lack of guidance on organizational COIs, and ambiguities in how the size of financial interests is disclosed (19,20).

From a sociological perspective, social participation in HTA must consider the types of audiences (patients and citizens), the instances of participation during the HTA process, the organizational scope where the HTA is carried out, and the scope of policy formulation (21).

The question is whether patients, who are not impartial representatives of the community, should be part of the HTA committee. The answer is YES. So, what could be the role of patients in the assessment process? They could, for example, tell the other committee members firsthand what it's like to live with the disease and how technology could solve some of their daily problems, even when the treatment doesn't have a positive impact on endpoints such as survival or other variables that would seem clinically relevant.

We agree with current standards on HTA that recommend patient and citizen involvement as part of stakeholder engagement (22), but strongly invite reflection on the selection of community participants. The consequences of these decisions will directly impact equity in access to essential goods and supplies on which the health and life of the entire society depend.

## Disclosures

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

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

**Author's contributor role:** Dr Marin wrote the draft manuscript; Dr Hasdeu performed the final corrections of the manuscript

## References

- Madden C, O'Malley R, O'Dowd E, et al. What is the impact of healthcare innovation on measurable outcomes of healthcare organization performance? A systematic review. *BMJ Innov.* 2024;10(1-2):13-23. [CrossRef](#)
- Donato M, Tortosa F, Montero G, et al. Definition of high-priced and very high-priced drugs for Argentina. *Medicina (B Aires).* 2025;85(2):261-280. [PubMed](#)
- Marin GH. High-cost medicines: the difficult balance between individual and collective rights. *Medicamentos de alto custo: o difícil equilíbrio entre direitos individuais e coletivos. Rev Panam Salud Publica.* 2024;48:e76. [CrossRef PubMed](#)
- Lessa F, Caccavo F, Curtis S, et al. Strengthening and implementing health technology assessment and the decision-making process in the Region of the Americas. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;41:e165. [CrossRef PubMed](#)
- Health technology assessment of medical devices, second edition. Geneva: World Health Organization, (WHO medical device technical series); 2025. [Online](#) (Accessed August 2025)
- Pérez Galan A, Alemán Riganti A, Deminco Reboisio A, et al. Participación social en la evaluación de las tecnologías de salud: experiencias de la región. *Rev Méd Urug.* 2024; 40: e601. [CrossRef](#)
- Lehoux P, Daudelin G, Demers-Payette O, et al. Fostering deliberations about health innovation: what do we want to know from publics? *Soc Sci Med.* 2009;68(11):2002-2009. [CrossRef PubMed](#)
- Ministério de Salud. CONETEC. Citizen Participation. Patient Roundtable. Ministry of Health of the Nation, Argentina. 2023. [Online](#) (Accessed August 2025)
- Ministério da Saúde. CONITEC. Conitec recebe cadastros para a Participação Social. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) 2023. [Online](#) (Accessed August 2025)
- Mendell A, Vannabouathong C, Le K, et al. Overview of Health Technology Assessment Processes for Time-Limited Recommendations: CADTH Health Technology Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 [Online](#). (Accessed August 2025)
- Chimonas S, Mamoor M, Zimbalist SA, et al. Mapping conflict of interests: scoping review. *BMJ.* 2021;375:e066576. [CrossRef PubMed](#)
- Rose SL, Sah S, Dweik R, et al. Patient responses to physician disclosures of industry conflicts of interest: a randomized field experiment. *Organ Behav Hum Decis Process.* 2021;166(1): 27-38. [CrossRef](#)
- Thompson R, Paskins Z, Main BG, et al. Addressing conflicts of interest in health and medicine: current evidence and implications for patient decision aid development. *Med Decis Making.* 2021;41(7):768-779. [CrossRef PubMed](#)
- Freile-Gutierrez B. Participación ciudadana en el contexto de la evaluación de tecnologías sanitarias. *Rev Med Chil.* 2014;142(1):27-32. [CrossRef PubMed](#)
- Hailey D, Nordwall M. Survey on the involvement of consumers in health technology assessment programs. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22(4):497-499. [CrossRef PubMed](#)
- Vargas I, Vázquez ML, Jané E. Equidad y reformas de los sistemas de salud en Latinoamérica. *Cad Saude Publica.* 2002;18(4):927-937. [CrossRef PubMed](#)
- Stacey D, Volk RJ. The International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) collaboration: evidence update 2.0. *Medical Decision Making.* 2021;41(7):729-733. [CrossRef PubMed](#)
- Dolan P, Tsuchiya A, Wailoo A. NICE's citizen's council: what do we ask them, and how? *Lancet.* 2003;362(9387):918-919. [CrossRef PubMed](#)
- Lenaghan J. Involving the public in rationing decisions. The experience of citizens juries. *Health Policy.* 1999;49(1-2):45-61. [CrossRef](#)
- Gentilini A, Parvanova I. Managing experts' conflicts of interest in the EU Joint Clinical Assessment. *BMJ Open.* 2024;14(11):e091777. [CrossRef PubMed](#)
- Gauvin FP, Abelson J, Giacomini M, et al. "It all depends": conceptualizing public involvement in the context of health technology assessment agencies. *Soc Sci Med.* 2010 May;70(10):1518-26. [CrossRef PubMed](#)
- Botwright S, Sittimart M, Chavarina KK, et al. Good practices for health technology assessment guideline development: a report of the Health Technology Assessment International, HTAsiaLink, and ISPOR Special Task Force. *Int J Technol Assess Health Care.* 2025;40(1):e74. [CrossRef PubMed](#)

# Dal quadro normativo alla pratica: il regolamento UE HTA 2021/2282, il ruolo dell'AIFA e le interazioni con gli sviluppatori: processi, interfacce, aspettative

Patrizia Popoli<sup>1</sup>, Walter Marrocco<sup>2</sup>, Anna Ponzianelli<sup>3</sup>, Francesco Damele<sup>4</sup>, Massimo Medaglia<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Istituto Superiore della Sanità, Roma - Italy

<sup>2</sup>Federazione Italiana Medici di Famiglia (F.I.M.M.G), Roma - Italy

<sup>3</sup>Moderna Italia, Roma - Italy

<sup>4</sup>Sanofi, Milano - Italy

<sup>5</sup>Dephaforum S.r.l., Milano - Italy

**From Regulatory framework to practice: the EU HTA Regulation 2021/2282, AIFA role and interactions with developers: processes, interfaces, expectations.**

**Introduction:** The European regulatory landscape is undergoing a profound transformation with the entry into force of the new EU Regulation 2021/2282 on Health Technology Assessment (HTA), designed to harmonize HTA assessments and ensure equity of access to health technologies in different Member States. Joint Clinical Assessment (JCA) and Joint Scientific Consultation (JCS), which allow developers to engage in prior discussion with the bodies responsible for HTA assessments, are key elements in this context where the need for collaborative and structured dialogue between companies and regulatory agencies is growing. The objective of the following work was to identify areas of improvement related to the dialogue between stakeholders and to find solutions for a more effective interaction.

**Methods:** In the context of the Seventh Edition of “The Mogliano Veneto Seminars” held in Mogliano Veneto on September 26 and 27, 2024, a multidisciplinary Working Group composed of about 30 experts in different disciplines, including institutional and stakeholder subjects from different fields (Companies, clinicians, health economists, patients’ associations) discussed the interactions between AIFA and Companies.

**Conclusions:** The key elements to be considered for a more effective interaction between the parties are timing, processes, and the tools to be used. According to what emerged during the discussion, three moments of interaction were identified (pre-submission to EMA, pre-submission to AIFA, and post-submission to AIFA), during which an active dialogue between Companies and AIFA should accelerate and streamline negotiations. The solutions proposed by the experts would bring tangible opportunities of improvement.

**Keywords:** Health Technology Assessment, Joint Clinical Assessment, Joint Scientific Consultation

## Introduzione

L'entrata in vigore del nuovo Regolamento UE 2021/2282 sull'Health Technology Assessment (HTA) (1) sta determinando una profonda trasformazione del panorama regolatorio europeo. Questo quadro normativo, concepito per armonizzare le valutazioni HTA tra gli Stati Membri, mira a garantire che le tecnologie sanitarie siano valutate in modo coerente, migliorando l'accesso dei pazienti e riducendo le duplicazioni di sforzi valutativi.

Le valutazioni cliniche congiunte (Joint Clinical Assessments, JCA) condotte a livello UE forniranno analisi

scientifiche condivise sull'efficacia relativa dei nuovi farmaci, focalizzandosi esclusivamente sugli esiti clinici e lasciando agli Stati Membri ogni giudizio sul valore aggiunto e sulle decisioni di rimborso, mentre le consultazioni scientifiche congiunte (Joint Scientific Consultations, JSC) consentono agli sviluppatori di tecnologie sanitarie (industria farmaceutica e Aziende produttrici di dispositivi medici) di confrontarsi precocemente con le agenzie di HTA sulle proprie strategie di sviluppo clinico, ottenendo indicazioni sulle evidenze necessarie per le future valutazioni congiunte.

Questi strumenti rafforzano la collaborazione tra Aziende e organismi valutatori sin dalle fasi pre-regolatorie, con l'obiettivo di favorire un dialogo più strutturato e continuo tra sviluppatori e agenzie regolatorie/HTA, di allineare le evidenze ai requisiti HTA fin dalle prime fasi e quindi di facilitare decisioni nazionali più rapide e informate.

Ciò riconosce il ruolo centrale degli Stati Membri, che, da un lato, partecipano attivamente alla produzione dei Rapporti congiunti e, dall'altro, mantengono la responsabilità

**Received:** July 10, 2025

**Accepted:** October 22, 2025

**Published online:** November 14, 2025

**Indirizzo per la corrispondenza:**

Patrizia Popoli

email: [patri.popoli@gmail.com](mailto:patri.popoli@gmail.com)



di integrarli nei propri processi decisionali nazionali, aggiungendo valutazioni locali (p. es., analisi economiche, impatto organizzativo) e garantendo coerenza con il contesto sanitario e le risorse di ciascun Paese.

Si tratta di una grande opportunità, che richiede però agli stakeholder di prepararsi per tempo alle novità in arrivo, anche considerando i Regolamenti implementati e i chiarimenti che verranno forniti sulla metodologia lungo il percorso. In particolare, l'industria è chiamata a riallineare le proprie strategie di sviluppo e di accesso al mercato, assicurando conformità ai nuovi requisiti e cogliendo le opportunità offerte da un sistema HTA sempre più unificato.

Il Seminario di Mogliano Veneto, giunto nel 2024 alla sua VII edizione, ha dedicato diverse edizioni all'analisi delle implicazioni del Regolamento HTA europeo, elaborando proposte per facilitare la transizione e massimizzarne i benefici in Italia. Dai lavori precedenti sono emersi alcuni punti chiave, che orientano anche la presente edizione:

- network nazionale per il PICO condiviso: è stata evidenziata la necessità di istituzionalizzare un confronto preliminare e periodico a livello nazionale tra i diversi stakeholder che permetterebbe all'AIFA di portare nella discussione europea prospettive e bisogni specifici del contesto italiano, contribuendo a costruire *Joint Clinical Assessments* "ideali" e maggiormente allineate alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In sintesi, uno *Stakeholder Network* italiano che potrebbe interagire con gli uffici dell'AIFA preposti alle JCA;
- integrazione delle JCA nel processo AIFA: è stata analizzata l'interazione tra le valutazioni cliniche congiunte europee e la valutazione nazionale condotta dall'AIFA ai fini dell'accesso (Prezzo e Rimborso). Si è rilevato l'impatto potenziale dei Rapporti JCA sui tempi e sulle modalità di valutazione/appraisal a livello nazionale, sottolineando l'importanza di coordinare le tempistiche (p. es., la sottomissione del Dossier nazionale rispetto all'uscita del Report europeo) e di prevedere momenti di confronto aggiuntivi, come lo *Scoping Meeting* dopo la finalizzazione e l'*endorsement* del Report JCA da parte dell'HTACG, per integrare nel Dossier italiano eventuali informazioni rilevanti a livello nazionale e complementari al report JCA.
- valorizzazione dei domini "non clinici" e istituzione di un tavolo metodologico multi-stakeholder presso l'AIFA.

Questi elementi, emersi dai panel precedenti, delineano un percorso di adattamento nazionale al nuovo scenario: dall'attivazione di reti collaborative per definire le evidenze rilevanti prima della valutazione fino alla revisione dei processi interni e delle metodologie per colmare le aree non coperte a livello comunitario. Mogliano VII si è collocato in piena continuità con tali indicazioni, passando dalla fase di analisi di sistema alla formulazione di proposte operative incentrate sul ruolo degli attori industriali e sulle interazioni concrete con l'agenzia regolatoria (2).

Durante Mogliano VII ci si è infatti focalizzati maggiormente sul ruolo degli sviluppatori e sull'identificazione di strumenti per un accesso tempestivo e appropriato alle tecnologie sanitarie in Italia e i lavori sono stati orientati su aspetti

pragmatici e operativi, concentrandosi in particolare sul contributo attivo delle Aziende nello scenario HTA emergente. L'obiettivo è stato approfondire come gli sviluppatori di tecnologie sanitarie possano interagire efficacemente con l'AIFA e con il nascente sistema europeo di valutazione congiunta, massimizzando le opportunità di un accesso rapido e sostenibile alle innovazioni, in particolare analizzando la necessità per gli sviluppatori di attivare un dialogo precoce con i valutatori prima dell'avvio delle valutazioni cliniche congiunte europee e dopo.

In primo luogo, i lavori di Mogliano VII hanno consentito di effettuare una ricognizione dei processi e degli strumenti di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche già attivati nel recente passato, tra il 2020 e il 2024, e qui di seguito elencati:

- il *National Scientific Advice*;
- lo *Scoping Meeting*, previsto dal **Decreto 2 agosto 2019** "Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale", in una fase successiva alla sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso (3);
- "AIFA incontra", attivato nel 2023 per attuare "forme dirette di dialogo e ascolto, in trasparenza, con i soggetti portatori di interessi costituiti in forma associata che ne presentino richiesta motivata" (<https://www.aifa.gov.it/aifa-incontra>);
- il Regolamento recante norme sull'organizzazione e sul funzionamento della CSE dell'AIFA;
- la pubblicazione degli esiti del Consiglio di Amministrazione dell'AIFA;
- il nuovo sistema di "ticketing" Rexpondo nell'ambito del *Customer Portal* dell'AIFA, attivo da ottobre 2024;
- le Linee Guida per la compilazione del Dossier a supporto della Domanda di Prezzo e Rimborso, con il relativo formato elettronico (*e-Dossier*);
- i documenti informativi sull'attività dell'AIFA, i Rapporti di *Horizon Scanning* (Scenari dei Medicinali in arrivo), i Rapporti sull'uso dei farmaci in Italia e i Rapporti sul monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale, aggiornati a giugno 2024, al momento della redazione del presente Rapporto.

A partire dagli strumenti descritti sopra, l'obiettivo condiviso dal Gruppo di Lavoro (GDL) è stato quello di identificare le possibili aree di miglioramento nel modello di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche. In quest'ottica, è stato condiviso dal GDL che tale obiettivo ha come finalità quelle di supportare ed eventualmente accelerare il processo di valutazione (*assessment*) e decisionale (finalizzazione del contratto di Prezzo e Rimborso), di rendere tale processo più programmabile e riproducibile e di rilanciare conseguentemente il ruolo dell'AIFA e dell'Italia in Europa, rendendo l'Italia un Paese attrattivo per le Aziende e di riferimento per la gestione dei processi di valutazione comparativa dei farmaci.

## Metodo

Durante la VII Edizione dei "Seminari di Mogliano Veneto" dal titolo "Idee e proposte di Mogliano 7 nel nuovo panorama

regolatorio”, svoltasi a Mogliano Veneto il 26 e il 27 settembre 2024, una comunità di esperti di vari settori, inclusi rappresentanti istituzionali e stakeholder (Aziende, professionisti della salute, economisti del settore sanitario, associazioni di pazienti), si è riunita per discutere tematiche attuali e rilevanti legate al panorama regolatorio nazionale. Il Seminario segue il consueto format dei Gruppi di Lavoro multidisciplinari, all’interno dei quali, in seguito a relazioni introduttive tenutesi in plenaria, i professionisti valutano ed elaborano idee e proposte innovative in merito ai temi prescelti.

Il Gruppo di Lavoro “Interazioni tra AIFA e Aziende Farmaceutiche” si è confrontato in merito alle opportunità e alle modalità di interazione tra l’Agenzia e le Aziende sviluppatrici di tecnologie sanitarie alla luce del nuovo Regolamento UE 2021/2282 sull’HTA.

## Risultati

Prima di entrare negli aspetti specifici del modello di interazione, il GDL ha ritenuto utile richiamare alcuni principi di fondo utili a guidare la raccolta e la discussione delle proposte. In primo luogo, è stato ritenuto importante disporre di raccomandazioni che definiscano procedure e regole chiare che possano rendere il processo sostenibile, senza causare un aggravio di lavoro per gli uffici dell’AIFA e per la CSE. In secondo luogo, è stato evidenziato come sia opportuno cercare di massimizzare l’utilizzo degli strumenti già a disposizione, in accordo con le normative esistenti. Da ultimo, il GDL ha richiamato due temi chiave per il modello di interazione: da un lato, la possibilità di sfruttare il progetto di semplificazione delle procedure in corso presso l’AIFA e, dall’altro, l’impegno a garantire maggiore dettaglio nella codifica delle modalità di interazione tra AIFA e sviluppatori.

Durante la discussione tra i partecipanti, sono state identificate tre dimensioni dell’interazione tra le parti da declinare in termini operativi:

- le tempistiche: quando interagire, in senso bi-direzionale tra le parti in causa, per una condivisione delle aspettative e per il conseguente arricchimento reciproco;
- i processi: con chi interagire, in modo esaustivo e trasparente, potenziando il modo di fare comunicazione;
- gli strumenti: avendo tra gli obiettivi sia le procedure specifiche sui prodotti sia il confronto su tematiche trasversali non limitate a una singola procedura, quali, per esempio, le metodologie utilizzate per la valutazione del valore aggiunto, del prezzo e del rimborso di un farmaco.

Si è ritenuto utile inquadrare il processo di interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche considerando due momenti importanti: la sottomissione del Dossier all’*European Medicines Agency* (EMA) e la sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso all’AIFA. All’interno dell’orizzonte temporale citato sopra sono state identificate tre fasi: la prima riguarda il periodo prima della sottomissione all’EMA (*Early dialogue*), la seconda comprende il lasso temporale tra la sottomissione all’EMA e la sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso presso l’AIFA e la terza e ultima riguarda il periodo post-sottomissione del Dossier all’AIFA.

Di seguito vengono dettagliate le riflessioni condivise dal Gruppo per ciascuna delle fasi identificate.

### Fase pre-sottomissione all’EMA

Nella fase definita di “*early dialogue*”, le Aziende dovrebbero avere la possibilità di richiedere all’AIFA un “*HTA Advice*” nazionale in fase precoce al fine di potersi preparare per il successivo processo JCA.

### Fase pre-sottomissione all’AIFA

Anche l’interazione tra AIFA e Aziende Farmaceutiche nella fase pre-sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso dovrebbe partire, secondo il GDL, da una richiesta delle Aziende all’AIFA, con l’obiettivo di realizzare preventivamente una discussione su specifici temi che saranno contenuti nel Dossier da presentare.

### Fase post-sottomissione all’AIFA

In linea con quanto previsto dal Decreto 2 agosto 2019, nella fase post-sottomissione del Dossier di Prezzo e Rimborso all’AIFA, il modello di interazione potrebbe essere attivato tanto dalle Aziende quanto dall’AIFA. L’obiettivo è di strutturare l’interazione tra le parti in fase istruttoria (*Scoping Meeting* e successivamente con CSE in fase negoziale (audizione)).

L’AIFA potrebbe definire e condividere i criteri per l’accesso all’audizione, utilizzando per le interlocuzioni (pre- e post-audizione) le piattaforme “*Front End AIFA*” ed “*E-DOSSIER*” già esistenti.

Tali interazioni avrebbero l’obiettivo di chiudere in modo efficace e tempestivo la negoziazione, favorendo una maggiore comunicazione tra le parti ed evitando i rischi di incomprensioni o di errate interpretazioni delle argomentazioni condivise tra le parti.

### Ulteriori momenti di confronto

Per quanto riguarda il modello di interazione tra AIFA e Aziende su tematiche di carattere più generale e trasversali, non legate a singole procedure, la discussione ha identificato diversi momenti e argomenti sui quali un approfondimento sarebbe utile:

- la discussione su forme e criteri di accesso precoce;
- il confronto circa la revisione dei criteri di Innovatività;
- la possibilità di istituire dei “*Pipeline Meeting*” finalizzati alla presentazione e alla discussione dei *pipeline*, anche in integrazione all’attività di *Horizon Scanning*;
- il monitoraggio e il governo della spesa;
- le azioni di governo delle condizioni di rimborsabilità e del comportamento prescrittivo (p. es., Note AIFA, Piani terapeutici, Registri);
- la revisione delle politiche relative a specifiche categorie di farmaci o aree terapeutiche.

Ogni singolo elemento meriterebbe un approfondimento circa le modalità operative di interazione.

## Conclusioni

In conclusione, dai lavori del Gruppo di Mogliano VII è emerso un quadro ricco di sfide ma anche di significative opportunità. Da un lato, la necessità di adattarsi a processi nuovi e più complessi, come coordinare valutazioni multilivello, sviluppare nuove competenze e gestire interlocuzioni più frequenti, pone interrogativi importanti agli attori del sistema. Vi sono rischi di disallineamento tra valutazioni europee e nazionali e inevitabili incrementi del carico di lavoro (con la conseguente necessità di disporre di risorse dedicate e la sfida di mantenere elevata la qualità delle decisioni in tempi più stretti). D'altro canto, le opportunità di miglioramento sono tangibili: un processo HTA più coordinato e trasparente può evitare duplicazioni inutili, accelerare l'accesso dei pazienti alle terapie innovative e favorire una maggiore prevedibilità per tutti i soggetti coinvolti. L'Italia, in particolare, può cogliere l'occasione per rafforzare la propria autorevolezza scientifica nel contesto europeo, diventando un modello di implementazione efficace del Regolamento e di collaborazione virtuosa tra ente regolatorio e industria.

## Acknowledgements

Gli Autori ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro per il loro contributo: Alquati Giovanni (Gilead), Braucci Edoardo (Boehringer Ingelheim), De Spirito Danilo (Bayer), Dentali Francesco (Asst dei Sette Laghi, FADOI), Drago Filippo (Università di Catania), Ianna Paola (Daiichi Sankyo), La Greca Antonio (Settore HTA ed Economia del Farmaco, AIFA), Lanzillotta Giuseppe (Alexion), Lombardozzi Lorella (AO San Camillo Forlanini, Roma), Mangrella Mario (Italfarmaco), Pala Roberto (Menarini), Panzeri Nicola (Roche), Paoles Luca (Farmindustria), Pavone Francesco (Biogen), Perrone

Leonardo (Abbvie), Pippo Lara (CSL Behring), Pompilio Giuseppe (Janssen), Riccaboni Massimo (IMT School for Advanced Studies, Lucca), Rondena Roberta (Novartis), Ruffini Luca (Amarin), Samele Riccardo (Regeneron), Sammak Susan (Amgen), Santacroce Roberto (GSK), Sinibaldi Alessandra (Alfasigma), Siviero Paolo Daniele (Farmindustria), Tropea Maurizio (MSD), Valenzano Gianfranco (AstraZeneca).

## Disclosures

**Conflict of interest:** WM and MM have no conflict of interest to declare. FD is an employee and holds stock options of Sanofi. AP is an employee and holds stock options of Moderna Italy s.r.l., she gives paid lessons at ALTEMS (Università Cattolica del Sacro Cuore) and is a board member of SIHTA, board member and vice-president of SIARV and responsible of the study group HTA & Market Access of AFI. PP participated to an advisory board held by More Than Access and she is in the Scientific Council of SIF (Italian Society of Pharmacology), ATMP Forum and Explorare (Cencora).

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

## Bibliografia

1. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 458/1 del 22-12-2021. REGOLAMENTO (UE) 2021/2282 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 15 dicembre 2021 [Online](#) (Accessed July 2025)
2. Dephaforum. Quaderni di Mogliano Veneto. Edizione 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
3. GU Serie Generale n.185 del 24-07-2020. DECRETO 2 agosto 2019 Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (20A03810) [Online](#) (Accessed July 2025)

# Burden clinico ed economico delle infezioni del tratto urinario nei pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla in Italia

Filippo Rumi<sup>1</sup>, Agostino Fortunato<sup>1</sup>, Eugenio Di Brino<sup>1</sup>, Michele Basile<sup>1</sup>, Debora Antonini<sup>1</sup>, Luisa De Palma<sup>2</sup>, Giulio Del Popolo<sup>3</sup>, Gruppo GSC\*

<sup>1</sup>Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma - Italy

<sup>2</sup>Unità Spinale Unipolare e MFR, Policlinico di Bari, Bari - Italy

<sup>3</sup>Unità Spinale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze, Firenze - Italy

\*See collaborators list

## Clinical and economic burden of urinary tract infections in patients with spinal cord injury and multiple sclerosis in Italy

**Introduction:** Urinary tract infections (UTIs) are common complications in patients with spinal cord injuries (SCI) and multiple sclerosis (MS), especially those using intermittent catheterization (IC) for neurogenic bladder management. These infections impact quality of life and place a burden on healthcare systems. This study aimed to provide a preliminary estimate of the burden and management of UTIs in SCI and MS patients across Italian healthcare settings.

**Methods:** A structured survey, developed and validated by an expert panel, was distributed to clinicians from various Italian centers. It collected information on diagnostic and therapeutic approaches, risk perception, and prevention strategies for UTIs in tetraplegic/paraplegic SCI and MS patients. The economic impact was estimated using the ABC methodology, considering resource utilization, antibiotic use, diagnostic tests, and management of adverse events.

**Results:** Survey data revealed a variability across centers. UTIs affected 75.0% of tetraplegic and 67.5% of paraplegic patients during post-trauma hospitalization, and 45.7% of MS patients. Mean hospital stay was longer for tetraplegic (137.3 days) than paraplegic patients (99.1 days). First-line antibiotic choices differed widely, and second-line treatments were required in 47.1% of SCI and 28.4% of MS cases. The estimated mean cost of UTI management was € 1,141.59 for tetraplegic, € 979.85 for paraplegic, and € 850.37 for MS patients.

**Conclusion:** This study offers an initial overview of the clinical and economic burden of UTIs in SCI and MS patients in Italy, revealing significant heterogeneity in management. Limitations include the small sample size and the reliance on clinicians' perceptions rather than real-world data.

**Keywords:** Activity-Based Costing, Antibiotic therapy, Economic evaluation, Healthcare burden, Intermittent catheterization, Italy, Multiple sclerosis, Neurogenic bladder, Spinal cord injury, Urinary tract infections

## Introduzione

Le infezioni del tratto urinario (IVU) sono tra le complicanze più frequenti nei pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla (SM), specialmente in coloro che utilizzano il cateterismo intermittente per la gestione della disfunzione

vescicale neurogena. Queste infezioni hanno un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e rappresentano un onere rilevante per il sistema sanitario, aumentando il numero di ospedalizzazioni, l'uso di antibiotici e il rischio di complicanze severe come pielonefrite e sepsi (1-4). Nonostante l'alta incidenza delle IVU in questa popolazione, mancano in Italia dati strutturati sul reale burden clinico ed economico di queste infezioni e sulle strategie di gestione adottate nelle diverse regioni. L'eterogeneità delle pratiche cliniche e l'assenza di Linee Guida condivise complicano un approccio uniforme alla gestione delle IVU nei pazienti con cateterismo intermittente. A livello globale, l'analisi condotta nell'ambito del Global Burden of Disease (GBD) ha documentato l'andamento storico delle IVU in

Received: July 18, 2025

Accepted: November 5, 2025

Published online: December 4, 2025

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Agostino Fortunato

email: [agostino.fortunato@altemsadvisory.it](mailto:agostino.fortunato@altemsadvisory.it)



termini di incidenza e di prevalenza. I risultati evidenziano un incremento del 66,45% dei casi incidenti tra il 1990 e il 2021, con un totale di circa 8,5 milioni di persone affette da questa condizione nel 2021. Sulla base di tali tendenze, le proiezioni suggeriscono che, in assenza di interventi mirati nella prevenzione, nella diagnosi e nella gestione clinica delle IVU, il carico globale della malattia continuerà a crescere, con un aumento stimato di circa il 44% sia dei casi incidenti che di quelli prevalenti entro il 2050 (5). La raccolta di dati real-world, anche se basata sulla percezione dei clinici, attraverso survey strutturate, rappresenta un primo passo per colmare questa lacuna e per fornire una base per future raccomandazioni cliniche e politiche sanitarie. Per questo motivo, è stata condotta una survey rivolta ai clinici che gestiscono pazienti con lesioni midollari e SM, con l’obiettivo di raccogliere informazioni sulle pratiche diagnostiche e terapeutiche, sui fattori di rischio percepiti e sulle strategie di prevenzione adottate. Per stimare in modo più accurato il burden economico delle IVU nei diversi contesti sanitari italiani, è stata utilizzata la metodologia Activity-Based Costing (ABC) (6), che consente un’analisi dettagliata dei costi e dell’impatto economico dei percorsi assistenziali. Questo metodo si è rivelato particolarmente utile per quantificare il consumo di risorse sanitarie e per fornire dati utili per decisioni più informate da parte di policy maker e clinici (6). I risultati della survey hanno fornito una visione dettagliata del burden delle IVU, evidenziando differenze tra i setting sanitari e ponendo le basi per strategie di gestione più efficaci. Inoltre, questa analisi rappresenta un primo passo verso lo sviluppo di un quadro di riferimento nazionale per ottimizzare la diagnosi e il trattamento delle IVU, con l’obiettivo di migliorare gli outcome clinici e di ridurre il peso economico per le strutture sanitarie.

Metodi

Validazione e somministrazione della survey

La survey è stata inizialmente validata da un panel multidisciplinare di esperti clinici, comprendente specialisti in urologia, neurologia e medicina fisica e riabilitativa, con comprovata esperienza nella gestione di pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla (SM). La validazione è stata condotta nell’ambito di un focus group che ha riunito tali specialisti, consentendo un confronto diretto sulle singole sezioni del questionario. All’interno del focus group è stato possibile affinare la formulazione delle domande per renderle il più possibile pertinenti rispetto all’obiettivo di ricerca, garantendo al contempo la rilevanza clinica dei contenuti e la chiarezza nella comprensione delle risposte attese.

Un aspetto importante da sottolineare riguarda la definizione di infezione del tratto urinario (IVU): non è stata fornita una definizione univoca all’interno del questionario. Si è scelto, consapevolmente, di lasciare ai clinici la libertà di interpretazione in base alla loro esperienza professionale e alle pratiche adottate nei rispettivi contesti assistenziali. Tale scelta riflette la complessità e l’eterogeneità che caratterizzano la definizione stessa di IVU, un tema ancora oggi oggetto di dibattito nella comunità scientifica. È noto, infatti, che le principali società scientifiche, sia nazionali che internazionali, adottano criteri differenti per identificare e classificare un episodio infettivo delle vie urinarie, specialmente nei pazienti con disfunzione neuro-urologica. Questa variabilità può aver influenzato le risposte ricevute, ma consente anche di cogliere la diversità delle prospettive cliniche sul campo.

Successivamente alla validazione, il questionario è stato distribuito a un campione selezionato di clinici operanti in strutture sanitarie italiane con comprovata esperienza nella gestione di pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla (Tab. 1). Complessivamente, sono state ottenute 26 compilazioni valide, provenienti dai clinici selezionati, distribuiti in maniera equilibrata tra i centri coinvolti, scelti per riflettere la diversità geografica, organizzativa e socioeconomica del SSN. I centri includono ospedali e unità spinali situati in diverse regioni, tra cui il Policlinico di Bari e Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS in Puglia, l’Ospedale Monaldi a Napoli in Campania, il Careggi di Firenze in Toscana e l’Ospedale Bambino Gesù e l’IRCCS Santa Lucia a Roma nel Lazio. Sempre nel centro Italia l’Azienda Ospedaliera di Perugia e di Sulmona. Inoltre, sono rappresentati anche centri nel nord Italia, come l’ASST Niguarda e l’Humanitas di Milano, in Lombardia, e l’Unità Spinale di Piacenza, Torino e Pietra Ligure in Piemonte, oltre a istituti specializzati come l’Unità Spinale di Fiorenzuola D’Arda in Emilia-Romagna e il Montecatone Rehabilitation Institute in Emilia-Romagna. Anche il sud e le isole sono inclusi con l’Asp Palermo in Sicilia e l’Ospedale per l’emergenza III livello Cannizzaro di Catania. Questa distribuzione eterogenea offre una visione diversificata delle pratiche cliniche e delle esperienze nella gestione delle infezioni del tratto urinario in pazienti affetti dalle condizioni oggetto di studio in diverse regioni italiane. I centri includono le strutture di riferimento e le unità operative specializzate in neuro-urologia e riabilitazione che, nel loro insieme, gestiscono circa il 90% delle dimissioni ospedaliere relative a questa popolazione di pazienti. Questo conferisce particolare valore alle informazioni raccolte, riflettendo in modo rappresentativo le pratiche cliniche adottate nei principali centri italiani dedicati alla presa in carico di persone

TABELLA 1 - Risultati dell’ABC

|                   | Ospedalizzazione (IVU) | Antibiotici | Test diagnostici | Eventi avversi | Terapia EA | Totale     |
|-------------------|------------------------|-------------|------------------|----------------|------------|------------|
| Tetraplegia       | 457,11 €               | 179,05 €    | 52,05 €          | 377,82 €       | 75,56 €    | 1.141,59 € |
| Paraplegia        | 295,38 €               | 179,05 €    | 52,05 €          | 377,82 €       | 75,56 €    | 979,85 €   |
| Sclerosi multipla | 519,51 €               | 60,61 €     | 66,77 €          | 157,57 €       | 45,91 €    | 850,37 €   |

con disfunzioni neuro-urologiche. Prima della compilazione del questionario, ai partecipanti sono state fornite informazioni sul razionale dello studio, sugli obiettivi della raccolta dati e sui principi fondamentali dell'ABC, al fine di garantire una comprensione uniforme delle domande e di ridurre il rischio di bias interpretativi. La survey è stata somministrata in modalità telematica in modo standardizzato per tutti i centri partecipanti nel maggio 2024. I dati raccolti sono stati successivamente esportati in un foglio di calcolo Excel, che è stato utilizzato per la loro organizzazione e per la loro analisi.

### **Struttura della survey**

Il questionario è stato sviluppato per raccogliere dati dettagliati sul burden clinico e sulla gestione delle infezioni del tratto urinario (IVU) nei pazienti con cateterismo intermittente, suddivisi in tre gruppi principali:

- pazienti con tetraplegia da lesione midollare;
- pazienti con paraplegia da lesione midollare;
- pazienti con sclerosi multipla.

Le domande sono state strutturate in modo da coprire diversi aspetti chiave della gestione delle IVU, tra cui:

- diagnosi: utilizzo di urinocultura, leucocituria e altri parametri diagnostici;
- incidenza e burden: percentuale di pazienti che sviluppano IVU nei diversi gruppi e numero di episodi infettivi per ricovero;
- gestione clinica: utilizzo di profilassi antibiotica, strategie terapeutiche, durata dei cicli antibiotici e recidive;
- eventi avversi: insorgenza di calcoli vescicali, danni uretrali e stenosi uretrale nei pazienti in cateterismo intermittente.

Le domande sono state formulate utilizzando diverse tipologie di item:

- domande a risposta chiusa dicotomica (sì/no) per identificare la presenza o l'assenza di specifiche pratiche cliniche;
- domande a scala Likert (1-7) per misurare la percezione dell'utilità di strumenti diagnostici e terapeutici, nonché la gravità percepita di specifiche complicanze;
- domande a risposta numerica per raccogliere dati quantitativi sulla frequenza e sulla durata delle infezioni, sul numero di test diagnostici eseguiti e sul tempo medio di degenza ospedaliera;
- domande aperte per permettere ai clinici di descrivere eventuali strategie personalizzate di gestione o difficoltà incontrate nella pratica clinica.

### **Metodologia ABC (Activity-Based Costing)**

Per ottenere una stima più precisa del burden economico legato alle IVU nei pazienti con cateterismo intermittente, è stato adottato un approccio basato sull'Activity-Based Costing (ABC) (6). Questo metodo consente di analizzare nel dettaglio i costi associati alla gestione delle infezioni, attribuendo specifiche risorse e attività sanitarie a ciascun processo assistenziale. L'ABC è particolarmente utile in un contesto come

quello italiano, in cui, a nostra conoscenza, non esistono dati strutturati e aggiornati sull'onere economico delle IVU in queste sottopopolazioni.

L'analisi ABC ha seguito i seguenti passaggi:

1. identificazione delle attività cliniche coinvolte nella diagnosi e nel trattamento delle IVU;
2. quantificazione delle risorse impiegate (p. es., esami diagnostici, trattamenti antibiotici, ricoveri ospedalieri e follow-up ambulatoriali);
3. attribuzione dei costi a ciascuna attività in base al consumo di risorse registrato nei diversi centri, al fine di identificare un costo medio di gestione della singola infezione del tratto urinario.

Grazie a questo approccio, la survey (riportata nella sua interezza nella Tab. S1 rappresenta un primo passo verso la creazione di una mappa dettagliata del burden clinico ed economico delle IVU in Italia, permettendo di identificare possibili strategie per ottimizzare la gestione di queste infezioni a livello nazionale e regionale.

### **Risultati**

#### **Caratteristiche dei partecipanti**

Alla survey hanno partecipato 26 clinici provenienti da diverse strutture sanitarie italiane, tra cui unità spinali e reparti di urologia e medicina fisica e riabilitativa. La distribuzione delle specializzazioni mostra un'ampia rappresentanza di specialisti coinvolti nella gestione delle infezioni del tratto urinario (IVU) nei pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla (SM), con una predominanza di medici fisiatri ( $n = 11$ , 45,8%), seguiti da urologi ( $n = 9$ , 37,5%), neurologi e internisti.

L'esperienza clinica dei partecipanti nella gestione di pazienti con lesioni midollari, SM e IVU è risultata eterogenea, variando da un minimo di 3 anni a un massimo di 40 anni. La maggior parte dei clinici ( $n = 13$ , 54,2%) ha dichiarato di avere oltre 10 anni di esperienza nella gestione di questi pazienti, suggerendo un'elevata competenza del campione rispondente.

I partecipanti operano in strutture sanitarie distribuite su tutto il territorio nazionale, comprendendo centri di riferimento per la neuroriabilitazione. La presenza di centri altamente specializzati indica che i dati raccolti riflettono pratiche cliniche adottate in contesti con un'esperienza consolidata nella gestione di pazienti con disfunzioni neuro-urologiche.

#### **Percezione degli strumenti diagnostici per le IVU**

Un aspetto chiave della survey ha riguardato la percezione dell'utilità di diversi strumenti diagnostici per le IVU nei pazienti con cateterismo intermittente.

- Urinocultura: la maggioranza dei clinici ha attribuito un'elevata utilità all'urinocultura come strumento diagnostico, con una media di  $5,58 \pm 1,59$  (deviazione standard) sulla scala Likert (1-7). Tuttavia, si osserva una variabilità nelle risposte, con alcuni specialisti che attribuiscono un punteggio massimo (7), mentre altri valutano la sua utilità con valori inferiori (minimo = 3).

- Leucocituria: il riscontro di leucocituria come criterio diagnostico ha ricevuto una valutazione media di  $5,41 \pm 1,92$ , evidenziando una percezione meno unanime sulla sua rilevanza clinica. Alcuni clinici, soprattutto urologi, assegnano un valore elevato (7 su 7), mentre altri lo ritengono poco significativo (minimo = 3).
- Iperpiressia come indicatore di infezione sistemica: la febbre è stata considerata un sintomo sistemico significativo nella diagnosi di IVU, con una valutazione media di  $6,38 \pm 0,71$ . Questo suggerisce un consenso più ampio rispetto agli altri parametri diagnostici, confermando il suo ruolo chiave nella valutazione clinica di infezioni complicate.

Questi dati evidenziano una certa variabilità tra i clinici nella scelta degli strumenti diagnostici per le IVU, suggerendo che le decisioni vengono spesso influenzate dall'esperienza individuale e dalle caratteristiche del paziente piuttosto che da protocolli standardizzati.

### **Tetraplegia e paraplegia da lesione midollare**

Le infezioni del tratto urinario (IVU) rappresentano una complicanza frequente nei pazienti con lesioni midollari in fase di ricovero post-trauma. I dati della survey evidenziano differenze nell'incidenza tra pazienti con tetraplegia e paraplegia: il  $75,0\% \pm 21,3$  dei pazienti con tetraplegia sviluppa IVU durante il ricovero, rispetto al  $67,5\% \pm 23,6$  nei paraplegici. La durata media del ricovero in acuto è risultata di  $137,3 \pm 81,6$  giorni nei tetraplegici e di  $99,1 \pm 57,7$  giorni nei paraplegici, con una notevole variabilità tra i centri. Inoltre, il numero medio di episodi di IVU per ricovero è risultato pari a  $4,04 \pm 3,78$  nei tetraplegici e a  $3,0 \pm 2,89$  nei paraplegici. L' $80,4\% \pm 18,4\%$  dei pazienti utilizza un catetere intermittente idrofilico per la gestione della funzione urinaria.

### **Approccio alla profilassi antibiotica**

L' $83,3\%$  dei clinici ha dichiarato di non raccomandare la profilassi antibiotica all'inizio del cateterismo intermittente, tranne che in specifici contesti clinici. Questo dato riflette un approccio prudente, volto a ridurre il rischio di antibiotico-resistenza.

### **Utilizzo degli antibiotici nella gestione delle IVU**

Le scelte terapeutiche variano tra i centri, con l'impiego di diverse classi di antibiotici:

- fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina), frequentemente utilizzati per la loro elevata biodisponibilità e per il loro ampio spettro d'azione (7,8);
- cefalosporine (cefixima, ceftriaxone), impiegate in pazienti con infezioni più gravi o con resistenze batteriche (9,10);
- aminoglicosidi (amikacina, gentamicina), spesso associati a beta-lattamici per IVU complicate (11,12);
- nitrofurantoina e fosfomicina, utilizzate prevalentemente per IVU non complicate e per la profilassi a lungo termine (13,14);

- beta-lattamici con inibitori delle beta-lattamasi (piperacillina/tazobactam, amoxicillina/acido clavulanico - Augmentin), scelti per infezioni severe o nei pazienti ospedalizzati (15).

Il  $47,1\% \pm 21,8\%$  dei pazienti ha richiesto un secondo ciclo di antibiotici per fallimento del trattamento iniziale, suggerendo una difficoltà nell'eradicare l'infezione a causa della presenza di un biofilm batterico e di batteri multiresistenti (MDR).

La durata media della terapia antibiotica varia in base alla gravità dell'infezione e alla risposta clinica:

- primo ciclo di antibiotici:  $7,0 \pm 1,6$  giorni;
- secondo ciclo di antibiotici:  $8,6 \pm 3,2$  giorni.

L'incidenza di infezioni MDR è stata del  $35,8\% \pm 20,6\%$ , evidenziando una problematica significativa nei setting ospedalieri e riabilitativi.

### **Test diagnostici e strategie di monitoraggio**

I test più utilizzati per monitorare le IVU includono urino-coltura, esame delle urine completo, ecografia vescicale e renale e antibiogramma in caso di infezioni recidivanti. Il numero medio di test eseguiti durante il primo ricovero è pari a  $5 \pm 2,5$ . Alcuni centri effettuano un monitoraggio sistematico preventivo, mentre altri eseguono test solo in presenza di sintomi clinici.

### **Eventi avversi e strategie di trattamento nei pazienti con tetraplegia e paraplegia**

Le IVU nei pazienti con lesioni midollari sono aggravate da complicanze associate al cateterismo intermittente. Secondo la survey, il 30% dei pazienti tetraplegici e il 27% dei pazienti paraplegici sviluppano eventi avversi durante il primo ricovero, tra cui calcoli vescicali, stenosi uretrali e ritenzione urinaria acuta. La gestione dei calcoli vescicali dipende dalla gravità: nei casi lievi, si adottano idratazione e terapia farmacologica, mentre, nelle forme più complesse, sono necessarie cistolitolapassi endoscopica o litotrissia extracorporea. Il follow-up ecografico periodico è essenziale per prevenire recidive. Le stenosi uretrali e i danni uretrali vengono trattati con dilatazione progressiva nelle forme iniziali, mentre, nei casi più gravi, si ricorre a un'uretrotomia endoscopica o, nei pazienti più compromessi, al cateterismo permanente o alla cistostomia sovrapubica. Il monitoraggio cistoscopico aiuta a prevenire il peggioramento della stenosi. La prevenzione è fondamentale per ridurre le complicanze: l'uso di cateteri idrofilici, la scelta attenta del calibro e della punta del catetere e un adeguato addestramento di pazienti e caregiver sono strategie chiave. Alcuni centri rivalutano periodicamente l'indicazione al cateterismo intermittente per ottimizzare il trattamento. Nel complesso, la gestione delle complicanze nei pazienti con tetraplegia e paraplegia richiede un approccio multidisciplinare, che coinvolga urologi, fisiatristi, infermieri specializzati e fisioterapisti e/o terapisti occupazionali, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita e di ridurre l'impatto clinico ed economico di queste complicanze.

## Gestione delle IVU nei pazienti con sclerosi multipla

Le infezioni del tratto urinario (IVU) sono una complicanza frequente nei pazienti con sclerosi multipla (SM), specialmente in coloro che necessitano di cateterismo intermittente (CI) per la gestione della disfunzione vescicale. Dai dati raccolti emerge che il  $45,7\% \pm 20,4\%$  dei pazienti ha riportato almeno un episodio di IVU, confermando l'importanza della gestione urologica in questa popolazione. L'uso del cateterismo intermittente idrofilico è diffuso nel  $71,8\% \pm 24,8\%$  dei pazienti, ma circa un terzo utilizza ancora dispositivi senza rivestimento idrofilico, suggerendo margini di miglioramento nell'adozione di soluzioni più avanzate.

### Utilizzo degli antibiotici nella gestione delle IVU

Quasi la metà dei pazienti ( $49,1\% \pm 28,5\%$ ) ha necessitato almeno di un ciclo di antibiotici per trattare l'IVU, mentre il  $28,4\% \pm 22,4\%$  ha dovuto ricorrere a un secondo ciclo a causa del fallimento del trattamento iniziale. Gli antibiotici più utilizzati includono fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina), cefalosporine (cefixima, ceftriaxone), aminoglicosidi (amikacina, gentamicina), nitrofurantoina e fosfomicina. I fluorochinoloni risultano i più prescritti per il loro ampio spettro d'azione, mentre le cefalosporine e gli aminoglicosidi vengono impiegati nei pazienti con infezioni più severe o resistenze batteriche. La durata del trattamento antibiotico varia tra i centri: il primo ciclo ha una durata media di  $6,7 \pm 1,7$  giorni, mentre, per i pazienti che necessitano di un secondo ciclo, il trattamento si protrae fino a  $7,8 \pm 2,8$  giorni.

### Monitoraggio clinico e test diagnostici

Il numero medio di visite cliniche annue per la gestione delle IVU nei pazienti con SM è risultato pari a  $7,5 \pm 13,7$ , con una notevole variabilità tra i centri. L'urinocoltura è il test diagnostico più utilizzato, seguito dal monitoraggio ecografico, che viene eseguito con frequenza variabile tra i centri.

### Rifiuto o abbandono del cateterismo intermittente

Un aspetto rilevante emerso dalla survey, così come riportato dai clinici intervistati sulla base della loro esperienza professionale, riguarda il  $17,8\% \pm 11,3\%$  dei pazienti che, secondo le loro osservazioni, tendono a interrompere o a evitare il cateterismo intermittente. I motivi principali indicati dai clinici includono il timore di infezioni urinarie ricorrenti e le difficoltà legate alla gestione quotidiana della procedura. Questo dato sottolinea la necessità di un supporto educativo più strutturato e continuo, volto a migliorare l'aderenza dei pazienti al trattamento.

### Complicanze urologiche e strategie di trattamento

Oltre alle IVU, i pazienti con SM possono sviluppare stenosi uretrale ( $7,0\% \pm 7,0\%$ ) e danni uretrali ( $5,7\% \pm 6,0\%$ ), complicanze che compromettono l'efficacia del cateterismo intermittente e che possono rendere necessari interventi invasivi. Nei casi iniziali si opta per una dilatazione uretrale progressiva, mentre, nelle stenosi più gravi o recidivanti, si ricorre a un'uretrotonomia endoscopica. Nei pazienti con stenosi severe non

trattabili con queste tecniche, il cateterismo permanente o la cistostomia sovrapubica rappresentano soluzioni alternative per garantire una corretta gestione della funzione urinaria.

Sebbene il cateterismo intermittente comporti un certo rischio di infezioni del tratto urinario, esso è ampiamente riconosciuto come la modalità di svuotamento vescicale più sicura per i pazienti che non sono in grado di urinare autonomamente, in quanto riduce in modo significativo il rischio di IVU rispetto al cateterismo a permanenza. Inoltre, nella pratica clinica è prassi consolidata che l'operatore sanitario istruisca il paziente a eseguire un completo svuotamento della vescica durante il cateterismo, proprio al fine di prevenire la stasi urinaria, una delle principali condizioni predisponenti all'insorgenza di IVU.

Per prevenire ulteriormente infezioni e complicanze urologiche, i clinici adottano diverse strategie complementari, tra cui la profilassi antibiotica mirata (indicata nel 30-40% dei casi), in particolare prima di esami invasivi o durante terapie immunosoppressive. Alcuni centri fanno anche ricorso a integratori e ad acidificanti urinari, ritenuti utili nel contenimento del rischio infettivo. Il monitoraggio ecografico periodico è considerato fondamentale per individuare precocemente alterazioni vescicali e per prevenire complicanze a lungo termine.

## Analisi economica

Sulla base dei dati raccolti dalla survey, abbiamo sviluppato una stima del costo medio di gestione delle IVU nelle tre popolazioni oggetto dello studio: pazienti con tetraplegia, paraplegia da mielolesione e sclerosi multipla (SM). L'obiettivo dell'analisi economica è stato quello di stimare il burden economico associato alla gestione ambulatoriale e post-ricovero delle IVU. Non sono stati inclusi all'interno dell'analisi i costi della degenza ospedaliera in acuto nei pazienti con lesione midollare, poiché le IVU insorte durante il ricovero post-traumatico rappresentano una complicanza molto frequente e di difficile attribuzione specifica ai costi diretti della gestione dell'infezione. Tale scelta metodologica consente di concentrare l'analisi sui costi effettivamente sostenuti nel follow-up riabilitativo e ambulatoriale, che rappresentano la componente più rilevante e ricorrente nella presa in carico di lungo periodo. La medesima impostazione è stata applicata anche ai pazienti con SM, limitando l'analisi ai costi extra-ospedalieri per garantire coerenza e comparabilità tra le popolazioni considerate. In tal modo, i risultati forniscono una stima omogenea e realistica dell'impatto economico delle IVU nei diversi setting assistenziali, indipendentemente dalle differenze cliniche e organizzative legate alla fase acuta del ricovero.

Per l'analisi economica, abbiamo utilizzato diverse fonti ufficiali per attribuire i costi alle componenti specifiche della gestione delle IVU:

- nomenclatore delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, tipo ricoveri (16);
- nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche per i test diagnostici eseguiti nei pazienti con IVU (17);
- liste di trasparenza AIFA per il costo dei farmaci, stimando l'impatto economico degli antibiotici utilizzati

in base alle posologie medie indicate nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) (18). I RCP sono stati reperiti tramite il sito di ricerca del farmaco di AIFA (19).

L'analisi ha considerato il costo medio per paziente, includendo diverse componenti di spesa:

1. costo degli antibiotici: calcolato sulla base del regime terapeutico più utilizzato e dei prezzi di mercato aggiornati, sulla base del prezzo ex-factory, stimato al netto delle riduzioni obbligatorie di legge (-5%;-5%);
2. costo dei test diagnostici: comprendente urinocoltura, esami ematici e imaging dell'apparato urinario;
3. costo degli eventi avversi: legato alla gestione delle complicanze del cateterismo intermittente e delle infezioni ricorrenti;
4. costo della terapia degli eventi avversi (EA): trattamento delle complicanze come stenosi uretrali, infezioni da batteri multiresistenti e gestione delle recidive.

I risultati evidenziano una marcata variabilità nei costi tra le diverse popolazioni analizzate. Il costo medio, ponderato in base al numero di episodi di IVU e alla probabilità di svilupparli, è stato stimato in:

- 1.141,59 € per paziente con tetraplegia;
- 979,85 € per paziente con paraplegia;
- 850,37 € per paziente con sclerosi multipla.

Questi valori non includono i costi della degenza in acuto per i pazienti tetraplegici e paraplegici, poiché l'obiettivo dell'analisi era stimare il burden economico della gestione ambulatoriale e post-ricovero delle IVU. I dati ottenuti evidenziano come la gestione delle IVU nei pazienti con disfunzione neuro-urologica rappresenti un costo significativo per il sistema sanitario. L'elevata incidenza di infezioni e recidive, unita alla necessità di trattamenti antibiotici ripetuti e al monitoraggio clinico, sottolinea l'importanza di strategie preventive efficaci per ridurre sia il burden clinico che l'impatto economico associato alle IVU in queste popolazioni vulnerabili.

## Discussione

Questo studio rappresenta un primo passo per comprendere il burden clinico ed economico delle infezioni del tratto urinario (IVU) nei pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla (SM) in Italia. Il cateterismo intermittente è attualmente riconosciuto dalle principali Linee Guida internazionali come gold standard per la gestione della vescica neurologica, in quanto consente di ottenere un efficace svuotamento vescicale riducendo, rispetto al cateterismo a permanenza, il rischio di complicanze infettive e urologiche a lungo termine. I benefici del cateterismo intermittente includono una minore incidenza di IVU, una migliore preservazione della funzione renale e una maggiore autonomia per il paziente (20).

A nostra conoscenza, questa è una delle prime analisi strutturate condotte nel contesto italiano per valutare le pratiche diagnostiche, terapeutiche e preventive adottate nei pazienti sottoposti a cateterismo intermittente. I risultati della survey evidenziano una significativa variabilità tra

i centri sanitari coinvolti, suggerendo la necessità di protocolli più uniformi e condivisi per ottimizzare la gestione delle IVU.

Dal punto di vista economico, l'analisi ha mostrato come la gestione di queste infezioni rappresenti un onere rilevante per il sistema sanitario, con un costo medio per episodio compreso tra 850 € e oltre 1.140 €, senza includere i costi associati all'ospedalizzazione acuta per i pazienti tetraplegici e paraplegici. L'adozione del metodo Activity-Based Costing (ABC) ha permesso una stima dei costi più accurata rispetto agli approcci tradizionali, offrendo una rappresentazione dettagliata delle diverse componenti di costo.

Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni, tra cui la numerosità ridotta del campione (26 clinici), che potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati. Va però sottolineato che i professionisti coinvolti operano in strutture sanitarie altamente specializzate che, nel loro insieme, seguono circa il 90% dei pazienti con lesioni midollari e sclerosi multipla sottoposti a cateterismo intermittente in Italia. Questo conferisce particolare rilevanza e rappresentatività alle evidenze raccolte. Un ulteriore limite da considerare riguarda la composizione eterogenea del campione di pazienti descritti dai clinici partecipanti: sebbene l'80,4%  $\pm$  18,4% dei pazienti utilizzi un catetere intermittente idrofilico, circa il 20% ricorre ancora a un catetere a permanenza. Questo aspetto potrebbe aver influito sull'incidenza complessiva delle IVU riportate, dal momento che i tassi di infezione associati al cateterismo permanente sono notoriamente più elevati. L'assenza di una stratificazione esplicita dei dati in base alla tipologia di catetere rappresenta quindi una possibile fonte di distorsione nelle stime presentate, da considerare con cautela nell'interpretazione dei risultati (21).

Inoltre, l'analisi si basa esclusivamente sulla percezione e sull'esperienza dei clinici, e non su dati di Real-World Evidence (RWE), aspetto che potrebbe introdurre un certo grado di soggettività nelle risposte.

## Conclusioni

Questo studio fornisce una prima mappatura del burden delle IVU nei pazienti con disfunzione neuro-urologica in Italia, mettendo in luce l'eterogeneità delle strategie cliniche adottate. L'analisi economica ha quantificato il costo medio della gestione delle infezioni, sottolineando come la prevenzione e l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche possano contribuire a ridurre l'onere economico. I dati raccolti rappresentano un punto di partenza per future ricerche basate sulla RWE, coinvolgendo un numero più ampio di centri e utilizzando dati clinici reali per affinare le stime sull'impatto delle IVU. Questo studio potrebbe quindi supportare lo sviluppo di Linee Guida nazionali, favorendo decisioni più informate e migliorando gli outcome clinici dei pazienti, con benefici sia per la qualità dell'assistenza che per la sostenibilità del sistema sanitario.

## Collaborators (in alphabetical order)

**Balloni** Mimosa, Montecatone Rehabilitation Institute SpA, Imola (Italy); **Balsamo** Raffaele, Unità di Urologia, Ospedale Monaldi, Napoli (Italy); **Bonavita** Jacopo, Ospedale Riabilitativo Villa Rosa, Azienda Provinciale Servizi Sanitari Trento APSS, Trento (Italy); **Biscotto** Sauro,

Unità Spinale Unipolare, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia (Italy); Casavola Davide, Unità Spinale AOU Careggi, Firenze (Italy); **Cazzaniga** Maurizio, Centro Riabilitativo Villa Beretta Costamasnaga, Ospedale Valduce, Costamasnaga (Italy); **Cinotti** Maria Giulia, Unità Spinale, Montecatone Rehabilitation Institute SpA, Imola (Italy); **Corsini** Carla, Unità di Riabilitazione Neurologica, IRCCS Humanitas, Milano (Italy); **De Trane** Stefania, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Bari (Italy); **Felzani** Giorgio, Unità Spinale San Raffaele Sulmona, Sulmona (Italy); **Landi** Lorenza Maria, Montecatone Rehabilitation Institute SpA, Imola (Italy); **Lena** Emanuela, Centro Spinale, IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma (Italy); **Losavio** Ernesto, UO di Neuroriabilitazione e Unità Spinale, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Institute of Bari, Bari (Italy); **Marani** Manuela, Unità Spinale, Montecatone Rehabilitation Institute SpA, Imola (Italy); **Massone** Antonino, Unità Spinale dell'Ospedale Santa Corona di Pietra Ligure, Pietra Ligure (Italy); **Mercante** Elisa, Unità Spinale, Montecatone Rehabilitation Institute, Imola (Italy); **Mosiello** Giovanni, UOC Neuro-Urologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS Roma, Roma (Italy); **Pelizzari** Laura, Spinal Unit & Autonomic Dysfunction Unit, AUSL Piacenza, Piacenza (Italy); **Perrero** Luca, Neuroriabilitazione - Unità Spinale, Azienda Ospedaliera di Alessandria, Alessandria (Italy); **Pisani** Valerio, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma (Italy); **Rosso** Ilaria, Unità Spinale Unipolare di Torino, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino (Italy); **Scivoletto** Giorgio, Centro Spinale, IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma (Italy); **Sigismondi** Eleonora, Unità Spinale, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo (Italy); **Simoncini** Laura, Unità Spinale, Montecatone Rehabilitation Institute SpA, Imola (Italy).

## Acknowledgements

The Authors would like to express their sincere gratitude to all the clinicians and healthcare centres that participated in the survey and contributed to the data collection, making this study possible. In particular, we would like to thank the following institutions for their support and valuable collaboration: Montecatone Rehabilitation Institute, Imola; Cannizzaro Hospital, Catania; Humanitas, Rozzano; ICS Maugeri, Bari; Valduce Hospital - Villa Beretta Rehabilitation Centre, Costamasnaga; ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; CTO Spinal Unit, Torino; Monaldi Hospital, Napoli; Careggi University Hospital, Firenze; Bambino Gesù Hospital, Roma; ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; Policlinico di Tor Vergata, Roma; Spinal Unit of Fiorenzuola d'Arda; Spinal Unit of Turin; Policlinico di Bari; San Raffaele, Sulmona; ASP Palermo.

The contribution of these centres has provided a broad and representative overview of the management of UTIs in patients with spinal cord injuries and multiple sclerosis in Italy. The Authors would also like to thank all the clinicians who dedicated their time and expertise to complete the survey.

## Disclosures

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

**Financial support:** This article was made possible thanks to a contribution from Coloplast. However, the company had no role in the design of the study, the collection and analysis of data, or the drafting of the manuscript.

**Authors' contributions:** All Authors contributed equally to the drafting of the manuscript, actively participating in defining the rationale for the study, analysing the data and critically reviewing the final document.

## Bibliografia

1. Nakipoglu GF, Kaya AZ, Orhan G, et al. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2009;16(10):1321-1324. [CrossRef PubMed](#)
2. Maghzi AH, Minagar A. Urinary tract infection in multiple sclerosis: a practical algorithm for a common problem. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):408-409. [CrossRef PubMed](#)
3. Mukai S, Shigemura K, Nomi M, et al. Retrospective study for risk factors for febrile UTI in spinal cord injury patients with routine concomitant intermittent catheterization in outpatient settings. *Spinal Cord*. 2016;54(1):69-72. [CrossRef PubMed](#)
4. Dedečić-Ljubović A, Hukić M. Catheter-related urinary tract infection in patients suffering from spinal cord injuries. *Bosn J Basic Med Sci*. 2009;9(1):2-9. [CrossRef PubMed](#)
5. He Y, Zhao J, Wang L, et al. Epidemiological trends and predictions of urinary tract infections in the global burden of disease study 2021. *Sci Rep*. 2025;15(1):4702. [CrossRef PubMed](#)
6. Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy*. 2017;121(7):755-763. [CrossRef PubMed](#)
7. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ciprofloxacina. [Online](#) (Accessed July 2025)
8. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Levofloxacina. [Online](#) (Accessed July 2025)
9. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Cefixima. [Online](#) (Accessed July 2025)
10. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Ceftriaxone. [Online](#) (Accessed July 2025)
11. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Amikacina. [Online](#) (Accessed July 2025)
12. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Gentamicina. [Online](#) (Accessed July 2025)
13. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nitrofurantoina. [Online](#) (Accessed July 2025)
14. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Fosfomicina. [Online](#) (Accessed July 2025)
15. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Antibiotici Beta-lattamici (es. Amoxicillina, Piperacillina/Tazobactam). [Online](#) (Accessed July 2025)
16. Tariffe DRG. (Diagnosis Related Groups) Ministero della Salute. Sistema di classificazione e tariffazione dei DRG in Italia. [Online](#) (Accessed July 2025)
17. Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali specialistiche Ministero della Salute. Nomenclatore tariffario delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. [Online](#) (Accessed July 2025)
18. Liste di trasparenza AIFA (costo farmaci) Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Liste di trasparenza e rimborsabilità dei medicinali. [Online](#) (Accessed July 2025)
19. AIFA medicinali, ricerca un farmaco. [Online](#) (Accessed July 2025)
20. Groen J, Pannek J, Castro-Diaz D, et al. *EAU Guidelines on Neuro-Urology 2024*. European Association of Urology. [Online](#) (Accessed July 2025)
21. Cameron AP, et al. Intermittent catheterization with hydrophilic-coated catheters reduces the risk of urinary tract infections compared with uncoated catheters in patients with spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord*. 2013;51(11):784-789. [CrossRef](#)

# Evoluzione terapeutica: tradurre l'innovazione farmacologica in benefici tangibili per le persone con emofilia A. Una prospettiva multi-stakeholder

Matteo Nicola Dario Di Minno<sup>1</sup>, Valentina Drago<sup>2</sup>, Andrea Marcellusi<sup>3</sup>, Salvatore Amato<sup>4</sup>, Consalvo Mattia<sup>5</sup>, Enrico Ferri Grazi<sup>6</sup>, Filippo Drago<sup>7,8,9</sup>, Diego Fornasari<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine and Surgery Federico II University, Naples - Italy

<sup>2</sup>S.C.F. Studio di Consulenza Farmacologica, Catania - Italy

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Science (DISFARM), University of Milan, Milan - Italy

<sup>4</sup>Past Full Professor of BiLaw Law Department University of Catania; Past Member of Italian National Bioethics Committee (NBC) - Italy

<sup>5</sup>Department of Medical-Surgical Sciences and Biotechnology, Section of Anesthesia and Pain Medicine, Sapienza University of Rome - Italy

<sup>6</sup>Italian Federation Hemophilia Associations (FedEmo), Milan - Italy

<sup>7</sup>Clinical Pharmacology Unit - Regional Pharmacovigilance Centre, University Hospital of Catania, Catania - Italy

<sup>8</sup>Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Catania - Italy

<sup>9</sup>Centre for Research and Consultancy in HTA and Drug Regulatory Affairs (CERD), University of Catania, Catania - Italy

<sup>10</sup>Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, Università degli Studi di Milano, Milan - Italy

## Therapeutic evolution: translating pharmacological innovation in tangible benefit for people with hemophilia A. A multistakeholder perspective

The advances that have marked the history of hemophilia represent a concrete example of therapeutic evolution. The progress made over the years has been able to revolutionize its treatment, bringing about a radical change both in the therapeutic algorithm and in life expectancy. Considering the recent milestones achieved, it would be anachronistic to maintain the same therapeutic goals as in the past; the normalization of hemostasis is the path leading to the ultimate therapeutic goal, which should be the achievement of health equity: a life comparable to that of a person without such a condition.

This article highlights the need for a multidisciplinary approach to the management of hemophilia, as raised from the different perspectives of the stakeholders who contributed: pharmacologists, patients, clinicians, bioethicists, pain therapists, and pharmacoeconomists. This has made it possible to gain a comprehensive view that reflects the complexity of managing a chronic disease such as hemophilia.

**Keywords:** Health equity, Hemophilia A, Hemostasis normalization, Quality of life, Rare disease

## Introduzione

I progressi avvenuti negli anni sono stati in grado di rivoluzionare il trattamento dell'emofilia portando a un cambiamento radicale sia nell'algoritmo terapeutico che nella qualità e nell'aspettativa di vita. In considerazione dei recenti traguardi ottenuti, risulterebbe anacronistico mantenere gli stessi obiettivi terapeutici del passato: la normalizzazione dell'emostasi è la strada che conduce verso l'obiettivo terapeutico finale, che dovrebbe essere il raggiungimento di una

*health equity*, vale a dire una vita equiparabile a quella di una persona che non presenta un'analoga patologia.

Questo articolo evidenzia la necessità di un approccio multidisciplinare nella gestione dell'emofilia, emersa dal coinvolgimento di diverse figure e dei loro punti di vista: farmacologo, clinico, terapeuta del dolore, paziente, farmacoeconomo e bioeticista. Questo ha permesso di ottenere una visione globale che rispecchia la complessità della gestione di una malattia cronica come l'emofilia.

Il lavoro è il risultato di ciò che è emerso durante due diversi *expert meeting* multidisciplinari, avvenuti nel 2024, il primo a luglio e il secondo a novembre, durante i quali hanno partecipato gli stessi *stakeholder*. Gli *expert meeting* hanno permesso di discutere sullo stato dell'arte nella gestione dell'emofilia A, sugli *unmet need* e sulle opportunità derivanti dalle nuove tecnologie, evidenziando come l'evoluzione terapeutica abbia portato a un cambiamento nell'*outcome* clinico

Received: July 30, 2025

Accepted: November 18, 2025

Published online: December 15, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Drago

email: [valentinadrage@essecieffe.it](mailto:valentinadrage@essecieffe.it)



dell'emofilia e alla necessità di una gestione multidisciplinare coordinata. Per questo motivo si è deciso di coinvolgere gli *stakeholder*, che, pur afferendo a diversi ambiti, insieme contribuiscono alla gestione ottimale dell'emofilia: clinico, farmacologo, farmacoeconomista, terapista del dolore, bioeticista e rappresentante dei pazienti.

## La patologia

L'emofilia A è una coagulopatia genetica rara a carattere recessivo, causata da una mutazione a carico del gene F8 localizzato a livello del cromosoma X; per questo colpisce maggiormente i soggetti maschili. Pur rimanendo una malattia rara, diagnosticata in 1,7-13,6 persone ogni 10.000 (1), si stima che in Italia circa 4.100 persone siano affette da emofilia A.

Questa mutazione si traduce in un livello endogeno di fattore VIII (FVIII) inferiore al 40% che causa un'interruzione della fisiologica cascata coagulativa, impedendo la stabilizzazione del coagulo.

Il FVIII è una glicoproteina pro-cofattore ed è rilasciato nel flusso sanguigno dalle reti vascolari degli endoteli, glomerulari e tubulari, e dalle cellule sinusoidali del fegato. Nel sangue circolante esso è principalmente legato al fattore di Von Willebrand (vWF), una glicoproteina multimerica con un ruolo cruciale nel fisiologico meccanismo emostatico, che si estrinseca attraverso due azioni: permette l'adesione e l'aggregazione piastriniche e stabilizza il FVIII, aumentandone l'emivita, che, in condizioni fisiologiche, si attesta tra le 8 e le 12 ore. Il legame che si instaura tra il vWF e il FVIII è a livello del dominio D'D3 del vWF, in assenza del quale, infatti, il FVIII andrebbe incontro a una rapida *clearance* (2). Dopo l'attivazione da parte della trombina (fattore IIa), il FVIII si dissocia dal complesso stabile con il vWF e interagisce con il fattore IXa nella cascata della coagulazione. Il FVIII assume il ruolo di cofattore del fattore IXa nell'attivazione del fattore X, che, a sua volta, con il suo cofattore, il fattore Va, attiva la trombina. La trombina induce la formazione di fibrina dal fibrinogeno. Con la polimerizzazione della fibrina per effetto della presenza di legami crociati con il fattore XIII, forma infine il coagulo di sangue.

Per questo, in assenza del FVIII, le manifestazioni cliniche tipiche dell'emofilia A sono gli episodi di sanguinamento clinici e subclinici, che possono manifestarsi spontaneamente o a seguito di traumi e che sono tanto più gravi quanto più grave è il deficit di FVIII (1). Le emorragie più gravi sono quelle intracraniche o mucosali, spesso subcliniche, non accompagnate da dolore ma che sono associate a un elevato tasso di mortalità.

Clinicamente, le sedi maggiormente colpite dai sanguinamenti spontanei sono le articolazioni e i muscoli, che, se non adeguatamente trattati, portano a un danno a livello del sistema muscolo-scheletrico che può portare a una grave disabilità. Gli ematriti (versamento di sangue all'interno delle articolazioni) causano il danno articolare portando all'artropatia emofilica, la condizione clinica secondaria all'emofilia che ha l'impatto più negativo sulla vita dei soggetti con emofilia, perché associata a dolore cronico, che, a sua volta, riduce la mobilità, la produttività e la possibilità di condurre le attività quotidiane. Per questo, l'obiettivo terapeutico,

oltre a dover ridurre i sanguinamenti, è quello di prevenire l'insorgenza dell'artropatia emofilica (3,4).

Il grado di severità dell'emofilia A è storicamente definito dal livello di attività del FVIII, sulla base del quale si distinguono tre diversi gradi di emofilia:

- lieve, in cui il FVIII è  $> 5\%$  e  $< 40\%$ ;
- moderato, in cui il FVIII è  $> 1\%$  e  $< 5\%$ ;
- grave, in cui il FVIII è  $< 1\%$ .

I soggetti con emofilia moderata e grave sono generalmente quelli maggiormente esposti a sanguinamenti frequenti, spontanei o traumatici. Le sedi più frequenti di localizzazione delle emorragie sono le articolazioni, con la formazione iniziale di ematriti che evolvono nel tempo in artropatia emofilica, condizione associata a uno stato di dolore cronico, che generalmente richiede il ricorso all'impianto chirurgico di protesi per recuperare la funzionalità articolare (1,5). Esistono anche fenomeni di emorragia accompagnati da un rischio letale o di grave disabilità (emorragie intracraniche o alcune tipologie di emorragie mucosali).

## Il punto di vista del farmacologo: evoluzione dell'approccio terapeutico

Inizialmente, a causa delle emorragie anche gravi a cui erano soggetti, i pazienti affetti da emofilia presentavano un'aspettativa di vita alla nascita particolarmente ridotta (10-15 anni). Il primo approccio terapeutico, utilizzato fino agli anni '60, consisteva in trasfusioni ripetute di sangue intero. Esso portava con sé un lieve incremento della sopravvivenza, che ha raggiunto i 20-30 anni (Figura 1) (6). La mortalità rimaneva comunque una questione molto rilevante e insoluita.

Il primo vero passo verso l'evoluzione-rivoluzione della terapia, che continua fino ai giorni nostri, si è avuto nel 1964, quando Judith Pool ha dimostrato che lo scongelamento del plasma portava alla formazione di un prodotto, chiamato crioprecipitato, ricco di FVIII (10). Questa scoperta si è rivelata un vero salvavita per l'epoca, contribuendo a ridurre drasticamente la mortalità legata all'emofilia. L'obiettivo terapeutico della sopravvivenza era stato raggiunto. Tuttavia, presentava due limiti non indifferenti: il primo era correlato alla disponibilità di donatori, mentre il secondo alla possibilità di conservazione e somministrazione del prodotto, che poteva avvenire esclusivamente in ambiente ospedaliero.

L'obiettivo successivo del trattamento è diventato quindi di consentire una gestione della patologia più agevole per il paziente. Negli anni '70 c'è stato il passaggio alla produzione industriale dei plasmaconcentrati di FVIII ottenuti tramite liofilizzazione, che ha permesso la gestione domiciliare e continuativa della malattia, con un impatto positivo sul *burden* del paziente, che non era più costretto a recarsi continuamente presso la struttura ospedaliera. La loro ampia disponibilità ha permesso ad alcuni paesi, come la Svezia, di iniziare a pensare all'uso profilattico della terapia piuttosto che al bisogno (10). L'entusiasmo derivante dai progressi ottenuti negli anni '70 si è spento negli anni '80, con la diffusione di infezioni virali da epatiti e HIV/AIDS, causate dalla produzione ottenuta da un

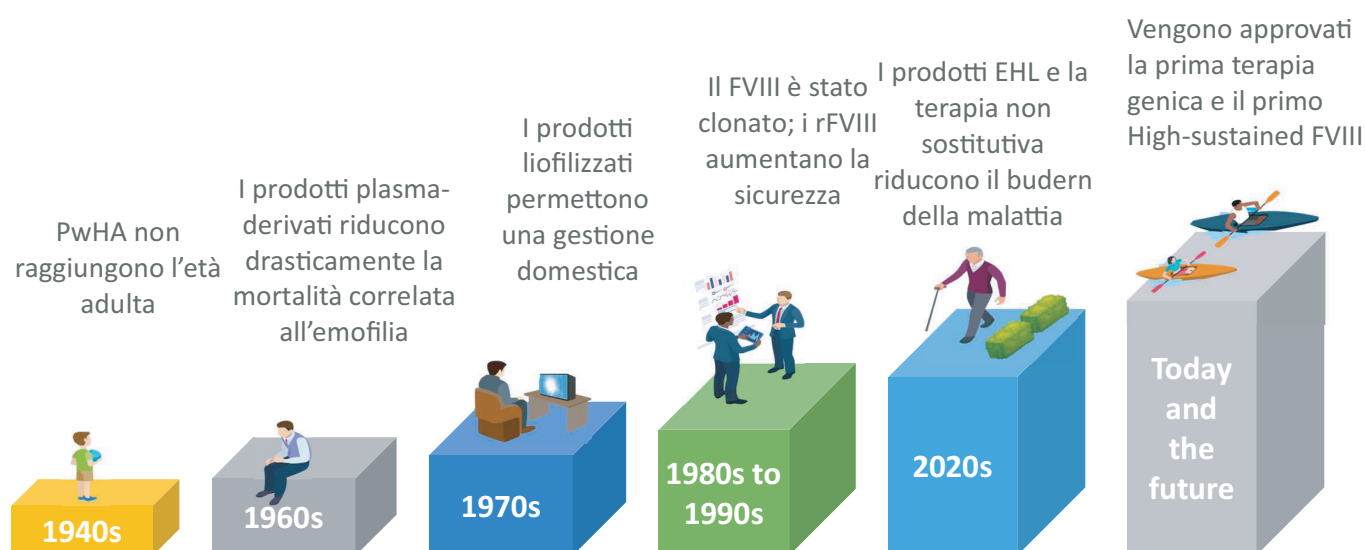


**FIGURE 1** - Adattata da (4,7-9). PwHA: persone con emofilia A; FVIII: fattore otto; EHL: extended half-life; UHL: ultra-long half-life.

ampio *pool* di plasma (11). Accanto all'allarmante diffusione virale e alla mortalità a cui si assisteva tra i pazienti emofilici, bisogna anche considerare che l'HIV non era ancora stato identificato (12).

Per questo, l'obiettivo non era più rappresentato solamente dall'efficacia ma anche dalla sicurezza dei trattamenti per l'emofilia, che è stata garantita da processi di produzione che prevedevano metodiche di inattivazione e di rimozione degli agenti virali, accompagnate dallo *screening* sistematico dei donatori. Questo ha garantito l'assenza di nuovi casi di infezioni da HIV e da HCV tra la popolazione emofilica già dal 1985 (11,12).

Nel 1984 è stato clonato il gene del FVIII che ha portato nel 1992 al primo FVIII ricombinante (rFVIII) (13). Infatti, accanto ai progressi produttivi, i miglioramenti in campo scientifico, specificamente nel campo del DNA ricombinante, hanno consentito di portare le terapie a un alto livello tecnologico con l'avvento dei rFVIII (10). Nel sottolineare l'importanza dei progressi tecnologici in emofilia è necessario comprendere che il rFVIII rappresenta una delle proteine più grandi e complesse da produrre.

I rFVIII possono essere classificati in tre differenti "generazioni": 1) i prodotti di prima generazione utilizzano le proteine di origine animale nel *medium* delle cellule di coltura e l'albumina sierica nella formulazione finale, con l'obiettivo di stabilizzarla; 2) i prodotti di seconda generazione utilizzano le proteine di origine umana nel *medium* di coltura cellulare ma escludono l'albumina nella formulazione finale per migliorare la sicurezza e prevedono l'aggiunta del saccarosio; 3) i prodotti di terza generazione escludono le proteine di origine animale o umana sia nel processo di produzione che nella formulazione finale. Un ulteriore livello di distinzione dei concentrati di rFVIII si basa sulla struttura: FVIII a lunga catena (*full-length*) e FVIII con dominio-B deleta (*B domain-deleted*) (10).

Raggiunto l'obiettivo della *safety*, l'attenzione si è focalizzata nell'individuare nuove tecnologie produttive che permettessero di aumentare l'emivita del FVIII, aumentando l'intervallo di somministrazione. L'emivita del FVIII naturale oscilla tra le 8 e le 12 ore e, pertanto, le strategie di rimpiazzo con il fattore ricombinante, nelle forme severe di emofilia A, si sono dovute confrontare con l'esigenza di ripetute infusioni settimanali. Questo si traduce negativamente sulla qualità di vita dei soggetti con emofilia ed è un ostacolo al perseguimento di comportamenti aderenti e persistenti.

Per questo si è passati da rFVIII *Standard Half-Life* (SHL) a *Extended Half-Life* (EHL), rFVIII a lunga emivita. Questi ultimi erano ottenuti attraverso due differenti approcci: attraverso il legame covalente tra il FVIII e il polietilenglicole (PEG), noto come PEGilazione, o attraverso la fusione con la porzione Fc (frammento cristallizzabile) della IgG. Questi approcci hanno portato a un'estensione dell'emivita di 1,5-1,7 volte maggiore rispetto ai rFVIII SHL, che si traduce in una riduzione dell'intervallo di somministrazione da tre volte a settimana a due volte a settimana, a prescindere dal rFVIII EHL utilizzato.

La PEGilazione comporta un aumento della grandezza e del peso molecolare delle proteine PEGilate, che si traduce in una riduzione della *clearance* recettore-mediata (13).

La regione Fc delle IgG1 si lega a un recettore (Fc neonatale) che è coinvolto nel processo fisiologico di riciclo e transitosi delle immunoglobuline, aumentando la loro sopravvivenza in circolo. La fusione con tale dominio è stata utilizzata anche nello sviluppo di altre terapie ed è quindi una tecnologia consolidata per prolungare l'emivita dei farmaci attraverso un processo fisiologico (14). Nel caso del trattamento dell'emofilia questa strategia è stata applicata in un formato ibrido monomero-dimero, in cui una singola proteina di FVIII viene legata a due frammenti Fc.

Tuttavia, queste modifiche non consentivano di estendere l'emivita del FVIII in maniera indefinita: il numero di somministrazioni si attesta a 2-3 alla settimana, con un livello di FVIII

elevato nelle prime ore, che però va scemando rapidamente fino a tornare a un livello quasi basale prima della somministrazione successiva. Le diverse strategie hanno quindi consentito di prolungare l'emivita dei rFVIII fino a 15-19 ore, che ha consentito di ridurre le infusioni a circa 2 volte alla settimana, ma tale limite temporale non è mai stato superato, a differenza di quanto osservato con il fattore IX ricombinante nell'emofilia B. Il problema inerente al FVIII, naturale o ricombinante, è che la sua emivita è dettata dal vWF, con il quale è associato in circolo, che lo "trascina" in degradazione, in accordo con la propria emivita, che è di circa 15 ore (15). Il legame con il vWF ha un ulteriore risultato, dipendente dal fatto che ciascun individuo presenta livelli specifici di vWF e un differente metabolismo dello stesso: la terapia sostitutiva in emofilia è infatti caratterizzata da una variabilità di risposta inter e intra individuale, che varia non soltanto tra i differenti fenotipi ma, nel corso del tempo, anche nello stesso individuo. Questo ha portato all'idea che un regime fisso non permetta di raggiungere una protezione nei confronti dei sanguinamenti che sia ottimale per tutti i pazienti, richiedendo una massiva personalizzazione della terapia per mantenere livelli di FVIII ottimali piuttosto che raggiungere il livello di *threshold* minimo (7).

Da quanto descritto sopra, per aumentare in maniera consistente l'emivita del rFVIII e ottenere una risposta generalizzabile alla popolazione affetta da emofilia, sono stati necessari approcci innovativi allo scopo di disaccoppiare il rFVIII dal vWF. La molecola efanesoctocog alfa rappresenta l'applicazione di questa strategia di disaccoppiamento, che ha tenuto anche in considerazione che, in assenza del legame con il vWF, l'emivita del FVIII scenderebbe a meno di 2 ore. Nella molecola efanesoctocog alfa il disaccoppiamento è stato infatti effettuato incorporando nella molecola ricombinante il dominio D'D3 del vWF, che, legandosi ai domini C1 e C2 del FVIII, impediscono al vWF circolante di riconoscere il FVIII e di legarsi ad esso. Contemporaneamente, il dominio D'D3 preserva proprietà stabilizzanti sul FVIII, prevenendone la rapida degradazione. La fusione con il Fc delle IgG e la Xtenilazione, una tecnologia di coniugazione con polipeptidi idrofili che sta sostituendo la PEGilazione, sono le altre due modificazioni introdotte nella molecola, consentendone il prolungamento dell'emivita fino a circa 44 ore (*high-sustained* FVIII) (15).

In risposta all'esigenza di ottenere risultati standardizzabili nella popolazione, sono state sviluppate strategie terapeutiche alternative alla terapia sostitutiva, che hanno portato all'introduzione delle terapie non sostitutive, come l'anticorpo monoclonale emicizumab, somministrato per via sottocutanea. Si tratta di un anticorpo bispecifico progettato per legare a ponte il fattore IX attivato e il fattore X della coagulazione, allo scopo di sostituire l'attività del cofattore FVIII attivato (FVIIIa) mancante, senza presentare alcuna correlazione strutturale né omologia sequenziale con il FVIII (16).

Tuttavia, questa strategia non solo non consente il trattamento di tutti i *setting* di popolazione, ma inoltre non è in grado, da sola, di garantire livelli di protezione adeguati, dovendo essere supportata da somministrazioni di FVIII per gestire i sanguinamenti sia acuti che spontanei, eventualità

che si verifica quasi nella metà della popolazione trattata (17,18) o nel caso non infrequente di interventi chirurgici.

Ultima strategia approvata è la terapia genica per la quale sono ancora variabili i dati relativi all'efficacia e, soprattutto, al tempo di mantenimento dell'espressione del FVIII con conseguente bisogno di un'eventuale ripresa della profilassi con FVIII esogeno. A questo si aggiungono dei limiti nell'accesso alla terapia genica sia per il numero limitato di centri abilitati all'infusione sia per i criteri di inclusione stringenti (età > 18 anni, stato e funzione epatica, anticorpi anti-AAV, inibitori anti-FVIII, storia di inibitori anti-FVIII) (19).

La profilassi con la terapia sostitutiva con rFVIII ancora oggi rappresenta lo *standard-of-care* dell'emofilia A, perché si basa sull'evidenza che prevenire i sanguinamenti, piuttosto che trattarli *on-demand*, rappresenti la strategia migliore nel ridurre i sanguinamenti e il danno articolare. A cascata, la profilassi conduce a una migliore qualità di vita, alla riduzione delle ospedalizzazioni e dell'assenteismo da lavoro e scuola e al rispetto del trattamento *on-demand* (10,20). La profilassi si basa sulla somministrazione continuativa della terapia sostitutiva e può essere primaria se instaurata in assenza di artropatia, prima del secondo evento emorragico articolare e a un'età < 3 anni di vita, secondaria se la terapia è avviata prima dell'insorgenza dell'artropatia e dopo il secondo o ulteriori episodi di sanguinamento articolare e terziaria se invece inizia dopo l'insorgenza dell'artropatia (1).

La terapia sostitutiva resta quindi lo *standard-of-care* del trattamento dell'emofilia, motivo per il quale la ricerca farmacologica è ricominciata in questa direzione, nel tentativo di standardizzare e di prolungare la protezione garantita dalla terapia, riducendo contestualmente il *burden* della stessa.

### Il punto di vista del clinico: l'evoluzione dell'*outcome* da efficacia clinica a *outcome* composito

Se ci si limitasse a valutare l'efficacia di una terapia per l'emofilia sulla base dell'*outcome* clinico storicamente riconosciuto come *benchmark*, vale a dire la capacità di riduzione del tasso annualizzato di sanguinamento (*Annualized Bleeding Rate*, ABR) o la capacità della profilassi di mantenere i livelli di FVIII stabili > 1%, si concluderebbe che, con gli approcci attuali, è possibile raggiungere l'obiettivo; ma è possibile affermare che l'emofilia sia efficacemente gestita?

Oggi, la *life expectancy* dei soggetti con emofilia A è equiparabile a quella della popolazione generale e per questo è più corretto parlare di persone con emofilia A (people with HA, PwHA) piuttosto che di pazienti. In realtà, però, la comparazione è in termini di anni di vita guadagnati e non di anni di vita liberi da malattia; quindi, si vive più a lungo ma in presenza di dolore cronico e di disabilità.

L'evoluzione farmacologica e tecnologica non rappresenta soltanto una risposta all'esigenza clinica che è variata nel tempo, ma ha instaurato un circolo virtuoso che ha consentito un avanzamento dell'obiettivo terapeutico, che dalla sopravvivenza si può orientare ora a un concetto di normalizzazione/*hemophilia free-mind/health equity*.

In realtà, le PwHA che raggiungono e mantengono il livello di FVIII > 1% continuano ad avere episodi di sanguinamenti

spontanei, anche subclinici, e la profilassi attuale non riesce a prevenire l'artropatia emofilica. Per questo, le Linee Guida della WFH 2020 attualmente in vigore indicano che innalzare il livello di FVIII  $\geq 3\%$ -5% permette di proteggere ulteriormente dagli episodi di sanguinamento (1).

Infatti, se, da un lato, la profilassi ha portato a un miglioramento della qualità di vita delle persone con emofilia in termini di riduzione dei sanguinamenti e quindi di protezione articolare, di riduzione delle ospedalizzazioni e conseguentemente di giorni di produttività persi (21), dall'altro però richiede un regime di trattamento continuativo che può rappresentare un ostacolo e condurre a una ridotta *compliance* da parte dei soggetti affetti, con conseguente riduzione di efficacia. Per questo, affinché la profilassi possa raggiungere una protezione ottimale nei confronti dei sanguinamenti, è necessario adeguarla in relazione al fenotipo emorragico, al profilo farmacocinetico e allo stile di vita dei soggetti affetti, tenendo conto delle abitudini e delle necessità quotidiane (22).

Negli anni, diverse evidenze hanno rafforzato l'ipotesi che fosse necessario aumentare il target dei livelli di FVIII, passando da un livello di FVIII  $> 1\%$  a un livello compreso tra il 3% e il 5%. Oggi, tuttavia, i più recenti studi hanno dimostrato che il tempo trascorso da un paziente al di sopra della soglia di FVIII del 30% è ancora più rilevante per garantire una protezione anche dai sanguinamenti subclinici (23,24); da qui la necessità di ripensare all'obiettivo, passando dal mantenimento del *trough level* minimo di FVIII al mantenimento dei livelli di FVIII ottimali, attraverso la normalizzazione dell'emostasi (4,7).

In questo scenario, la valutazione del profilo farmacocinetico riveste un ruolo fondamentale nel customizzare il regime di profilassi, con l'obiettivo di mantenere i livelli di FVIII elevati, cercando contemporaneamente di ridurre le somministrazioni settimanali (7).

Considerando che l'emofilia è una patologia cronica e che, come tale, richiede un trattamento altrettanto cronico che duri tutta la vita, questo rappresenta un importante *burden* che impatta notevolmente sulla qualità di vita (QoL) dei soggetti affetti, che non riguarda solamente lo stato di salute, ma anche quello sociale, economico, cognitivo e affettivo. Per questo il concetto di evoluzione terapeutica inevitabilmente passa attraverso il concetto di ottimizzazione della gestione terapeutica.

Alla luce di tutte queste considerazioni e consapevolezza, l'inclusione della valutazione dell'*outcome* composito all'interno del processo decisionale nella gestione delle PwHA potrebbe essere la corretta chiave di lettura, perché include obiettivi clinici (morfologia, score funzionale e normalizzazione dell'emostasi), di QoL (riduzione del dolore cronico) e sociali.

Accanto a questo, è necessario distinguere due "generazioni" di pazienti che richiedono due approcci diversificati ma con lo stesso obiettivo finale di evitare l'artropatia emofilica: la prima è rappresentata dal paziente "storico" già abituato alla gestione della profilassi, finalizzata alla riduzione dei sanguinamenti e quindi del dolore associato all'artropatia, che però può avere già subito danni articolari non reversibili; per questo l'obiettivo terapeutico sarà la stabilizzazione

della patologia; la seconda generazione è invece quella dei pazienti più giovani, per i quali un approccio finalizzato al mantenimento di un'emostasi normalizzata potrebbe permettere di evitare del tutto le sequele dell'emofilia, come l'artropatia, eliminando la componente del dolore e consentendo di vivere una vita quanto più possibile simile a quella di un coetaneo non affetto dalla patologia.

### **Il punto di vista del terapeuta del dolore: un approccio evidence-based**

Il dolore percepito non è correlato solo agli episodi emorragici; le PwHA soffrono principalmente di dolore nocicettivo ma vi sono anche manifestazioni di dolore neuropatico e/o un'alterazione del meccanismo del dolore a livello centrale (25-27). I pazienti con emofilia sviluppano episodi acuti di dolore articolare che possono essere dovuti a riacutizzazioni artrosiche (*flare*) o a un'emartrosi episodica e distinguere i due casi sulla base della sintomatologia non è facile. I dati ottenuti da un recente studio basato sul *patient-assessment* hanno dimostrato che, su 79 episodi di dolore riportati da 32 pazienti, la sensazione "*like a ballon swelling with water*" era associata a un probabile sanguinamento, mentre la sensazione di "*no feeling of sponginess with movement*" era legata alla riacutizzazione artrosica (28). L'approccio farmacologico al dolore cronico nelle PwHA inizia con l'utilizzo del paracetamolo, seguito dagli inibitori del COX-2 per poi passare, se necessario, agli oppioidi (26). Il *position paper* dell'*European Pain Federation* sull'utilizzo degli oppioidi nel dolore cronico evidenzia che questi non dovrebbero essere usati come opzione terapeutica di prima linea per qualsiasi dolore cronico non-cancro correlato. L'assistenza di prima linea per il dolore cronico non oncologico dovrebbe consistere nello sperimentare trattamenti non farmacologici (per esempio, esercizio fisico, fisioterapia, terapie psicologiche) e/o analgesici non oppioidi (29). Quando si seleziona un trattamento oppioide, bisognerebbe considerare il tipo di dolore cronico non cancro-correlato (sindrome da dolore cronico primario o secondario), le comorbidità del paziente (per esempio, problemi di salute mentale, storia di dipendenza), le controindicazioni, le preferenze del paziente, gli obiettivi del trattamento, i benefici e i rischi dei trattamenti e il rapporto rischio-beneficio delle opzioni farmacologiche alternative disponibili. Se si inizia un trattamento con un oppioide, si inizia a basso dosaggio e si procede lentamente all'aumento della dose. All'inizio, si dovrebbe prescrivere la dose efficace più bassa: meno di 50 equivalenti di morfina milligrammo (MME) al giorno. Si dovrebbe anche evitare di aumentare il dosaggio sopra i 90 MME/giorno o giustificare accuratamente qualsiasi decisione al riguardo (29). Accanto alla necessità di stabilire delle Linee Guida specifiche sulla gestione del dolore nelle PwHA, un forte limite che dovrebbe essere superato per arrivare a una gestione ottimale del dolore cronico *evidence-based* è la riluttanza nei confronti dell'utilizzo degli oppioidi e nei confronti del loro profilo di sicurezza (30). Questo dato è in forte contraddizione con il panorama mondiale, dove si assiste a un problema di dipendenza da *pain-killer* oppiacei per la gestione del dolore emofilico, laddove in Italia si evidenzia un consumo di oppiacei ben al di sotto della media europea,

accanto alla necessità di “istruire” le PwHA a riconoscere e a far riconoscere il dolore come un sintomo.

### Il punto di vista del paziente: il dolore e la QoL

Focus del paziente è il *wellbeing*, con una prospettiva di lungo termine verso l'*health equity* che non può prescindere da tre tematiche cruciali, strettamente correlate: dolore, salute mentale e vita quotidiana (gestione della terapia, ridotta/mancata produttività).

Uno dei principali fattori che impatta negativamente sulla QoL delle PwHA è il dolore, che può manifestarsi più o meno intensamente, in acuto e in cronico ma che di sicuro rappresenta una costante nella vita delle PwH.

Si tratta di dolori articolari, acuti nel caso dell'emartrosi e cronici in presenza di artropatia emofilica, che possono manifestarsi anche contemporaneamente. È stato riportato che fino al 50% delle PwHA soffre di dolore articolare cronico che causa disabilità, impattando negativamente sulla QoL (31,32).

Inoltre, è stato stimato che il 33% delle PwH con dolore acuto e il 57% delle PwH con dolore cronico non fanno ricorso a trattamenti farmacologici e che circa il 40% delle PwH riporta che il dolore non è ben gestito (33).

Le scale maggiormente utilizzate per valutare lo stato generale di benessere delle PwHA sono la *EQ-5-level EQ-5D* (5D-5L) e la *Short Form Health Survey* (SF-36). La prima prende in considerazione cinque dimensioni: mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione mentre la seconda si basa su 36 domande che valutano la qualità di vita correlata alla salute ma nessuna delle due scale valuta specificatamente l'impatto del dolore sulla QoL. Sono state sviluppate anche scale specifiche per le PwH: la *Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences* (PROBE), questionario multidisciplinare che valuta l'impatto dell'emofilia considerando 4 domini attraverso 29 domande, l'*Hemophilia Well-Being Index* e l'*Hemophilia-specific QoL Questionnaire for Adults* (HAEMO-QoL-A) (1).

Non è quindi possibile ipotizzare di trattare il dolore seguendo un unico approccio, ma dovrebbe essere differenziato, considerando comorbidità e l'interindividualità.

Inoltre, nonostante il dolore rappresenti la dimensione che ha il più forte impatto sulla QoL con elevata variabilità intra e interpersonale, questa è sottostimata e sottovalutata sia dalle PwHA che dagli specialisti e non vi sono delle Linee Guida *evidence-based* specifiche per la gestione del dolore.

A valle di questo, le PwHA dovrebbero possedere un'adeguata conoscenza dell'emofilia e delle complicanze associate nonché delle opzioni terapeutiche disponibili e comprendere che con le attuali terapie disponibili a fronte di uno stesso regime posologico, l'*outcome* clinico può essere differente per via della risposta variabile interindividuale; inoltre, deve essere rafforzata l'importanza di monitorare l'andamento della malattia in relazione alla terapia, non soltanto in termini di tasso di ABR raggiunto, ma anche di funzionalità e di riduzione del dolore (1,7). Una scarsa aderenza alla terapia è direttamente proporzionale a un peggioramento degli *outcome* clinici. Questa correlazione è stata valutata tramite la scala *Validated hEmophilia Regimen Treatment Adherence Scale – Prophylaxis* (VERITAS-Pro) che valuta

l'aderenza alla profilassi e l'ABR: chi aveva una peggiore aderenza ha riportato un maggior numero di episodi emorragici annuali rispetto a chi possedeva una buona aderenza (86% vs 62%) (34).

È necessario, perciò, che la dimensione del dolore venga inclusa tra i parametri da valutare all'interno della scheda di valutazione da compilare durante le visite, riportando anche un'apposita voce “*dolore del paziente*”, con numero riferibile alla *Numeric Rating Scale* (Scala NRS). Dovrebbe essere inoltre riportata la terapia antalgica che il paziente assume e specificare se questa è assunta dietro indicazione del medico o come automedicazione (35). Quest'ultimo caso può essere particolarmente rischioso se il paziente assume senza controllo per lunghi periodi farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), che potrebbero provocare danni anche ad altri organi e apparati.

### Il punto di vista dell'economista sanitario: l'impatto sulla QoL tra QALY e *outcome* funzionali

Come anticipato, nell'analisi di una patologia il concetto di efficacia terapeutica deve estendersi oltre i soli esiti clinici, includendo anche una valutazione dell'impatto sulla qualità della vita del paziente. In ambito economico-sanitario, il principale indicatore utilizzato a questo scopo è rappresentato dai *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), una misura che integra sia la durata che la qualità della vita guadagnata grazie a un intervento terapeutico (36).

Il concetto di QALY è stato sviluppato per superare i limiti delle metriche puramente cliniche consentendo di confrontare in modo standardizzato l'efficacia relativa di trattamenti diversi e di supportare le decisioni di allocazione delle risorse sanitarie. Il principio di base è che un anno vissuto in perfetta salute equivale a 1 QALY, mentre un anno vissuto con una qualità di vita ridotta, a causa di sintomi, disabilità o effetti collaterali, assume un valore compreso tra 0 e 1, determinato da specifici coefficienti. Per esempio, un paziente con dolore cronico e limitazioni funzionali potrebbe totalizzare 0,7 QALY per anno, mentre una condizione fortemente invalidante potrebbe abbassare ulteriormente tale valore.

Tuttavia, nell'ambito delle patologie croniche, l'utilizzo dei QALY per la valutazione del valore terapeutico presenta alcune criticità strutturali. In particolare, i modelli economici basati su questo indicatore tendono a privilegiare gli interventi che offrono benefici in termini di sopravvivenza, sottovalutando invece quelli che incidono prevalentemente sulla qualità della vita. Questo è particolarmente vero in malattie come l'HA, dove l'aspettativa di vita dei pazienti si è notevolmente avvicinata a quella della popolazione generale. Nonostante ciò, la qualità della vita dei pazienti continua a essere compromessa da dolore cronico, limitazioni motorie, trattamenti frequenti e ridotta autonomia funzionale. In questi casi, l'impatto positivo delle terapie innovative rischia di non essere pienamente riconosciuto dai modelli basati sui QALY, proprio perché il guadagno in anni di vita è marginale rispetto al miglioramento delle condizioni quotidiane.

Un esempio emblematico dell'applicazione del concetto di QALY nelle patologie croniche è stato presentato al Congresso 2024 dell'ISPOR *Italy Rome Chapter*, in cui si è evidenziato come, in una condizione cronica a elevato *burden*

terapeutico e assistenziale, come le malattie infiammatorie intestinali (IBD), il guadagno stimato in QALY incrementali rispetto ai comparatori, valutato attraverso modelli economici, fosse pari a +0,23 anni di vita in buona salute (SD = 0,31) per un orizzonte temporale medio di 28 anni (37). Questo dato risulta particolarmente significativo se si considera che, negli ultimi dieci anni, le IBD hanno visto un'importante evoluzione terapeutica, con l'introduzione di farmaci biologici e di nuove molecole ad alto impatto clinico. Nonostante questi avanzamenti, i modelli di costo-utilità pubblicati restituiscono incrementi medi di QALY ancora modesti. Ciò evidenzia una possibile discrepanza tra il beneficio clinico percepito nella pratica quotidiana e quanto viene effettivamente catturato dagli strumenti tradizionali di valutazione economica, che continuano a privilegiare gli esiti in termini di sopravvivenza rispetto a quelli legati al miglioramento della qualità della vita.

L'applicazione di questo concetto all'HA è particolarmente rilevante, poiché l'obiettivo della terapia non è più rappresentato solo dalla prevenzione degli episodi emorragici acuti ma anche dalla normalizzazione dell'emostasi e dal miglioramento della qualità della vita del paziente a lungo termine. Tuttavia, la rigidità dei parametri utilizzati nei modelli economici basati sui QALY e sull'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) potrebbe non riflettere adeguatamente il valore reale delle nuove terapie per l'emofilia, che hanno dimostrato un impatto sostanziale sulla riduzione del dolore cronico, sulla mobilità e sulla partecipazione sociale dei pazienti.

Questo porta a una riflessione più ampia sulla necessità di sviluppare nuovi approcci di valutazione del valore terapeutico che non si basino esclusivamente sul paradigma della sopravvivenza e sugli incrementi marginali dei QALY, ma che considerino in modo più approfondito gli *outcome* funzionali e la riduzione del *burden* di malattia. Solo attraverso un approccio più olistico, che includa dimensioni come l'impatto sulla disabilità, la riduzione della dipendenza dai *caregiver* e la qualità della vita percepita, sarà possibile valutare adeguatamente il beneficio delle terapie innovative per l'HA e altre patologie croniche.

Oltre al problema legato alla misurazione degli *outcome*, esiste anche una questione economica rilevante connessa ai costi delle terapie innovative, in particolare di quelle geniche. Queste, infatti, comportano un investimento iniziale estremamente elevato rispetto alle terapie sostitutive convenzionali, ma devono essere valutate nell'ambito di un orizzonte temporale di lungo periodo. Il costo immediato potrebbe essere in parte compensato dal potenziale risparmio cumulativo associato alla riduzione della necessità di trattamenti cronici, delle ospedalizzazioni e del *burden* assistenziale, nonché dal miglioramento della qualità di vita e della produttività del paziente.

### Il punto di vista del bioeticista: l'*health equity* tra evoluzione terapeutica e impatto sociale

La sensibilità bioetica ha imposto una crescente attenzione per i problemi del "quotidiano", per tutti quegli aspetti dell'esistenza in cui il soggetto non solo avverte di non poter condurre una vita "normale", ma è indotto a ritenere di avere

di fronte solo un orizzonte limitato nelle aspettative e nelle possibilità relazionali. Questa vulnerabilità emotiva e psicologica, che potrebbe avere ripercussioni particolarmente negative nei pazienti con emofilia più giovani, spinge a non limitarsi a valutare l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti, ma a prendere in considerazione anche tutte le situazioni di disagio attuali e/o eventuali che sono correlate alla patologia e alla terapia, cercando di impedire o di ridurre le condizioni che le alimentano.

L'ottimizzazione della gestione terapeutica presuppone una medicina di relazione, in cui la cura della malattia è intimamente collegata al prendersi cura del malato, proprio a partire dai problemi del quotidiano (*healing relationship*): il dolore e il timore del dolore, l'artropatia, il sanguinamento, l'ospedalizzazione, l'invasività delle terapie, le modalità di somministrazione del farmaco e la fiducia nella normalizzazione dell'emostasi costituiscono elementi essenziali nella valutazione di un trattamento che non aspira a garantire la semplice sopravvivenza, ma che tende a permettere di condurre una vita equiparabile a quella di una persona che non presenta un'analoga patologia, con il senso di tranquillità insito nella fiducia in questa possibilità. Quindi, il decorso della malattia va considerato nella pluralità delle diverse declinazioni esistenziali che derivano non solo dalla sicurezza e dall'efficacia della terapia, ma anche dalla sua tollerabilità in base a dove si svolge, alle modalità di somministrazione, a chi si ha vicino e alla capacità di fugare i timori per il futuro.

In questa prospettiva, l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'*health equity* "absence of unfair, avoidable or remediable differences among groups of people" e auspica che "everyone can attain their full potential for health and well-being" (38). I numerosi piani dell'Unione europea sull'assistenza sanitaria hanno più volte ribadito che "we should no longer focus on 'how long' people live after diagnosis, but rather on 'how well and how long' they live" (39). Anche la recente Legge di Bilancio per il 2025 ribadisce che l'umanizzazione delle cure deve costituire il principio cardine dei percorsi organizzativi e assistenziali (40).

La circolarità "normalizzazione/hemophilia free-mind/health equity" è un risvolto importante dell'*human-centered approach*, perché unisce all'efficacia terapeutica un evidente miglioramento della qualità di vita, ponendo al centro dell'assistenza sanitaria la persona nella sua interezza, come prevedono gli sviluppi della bioetica e il quadro normativo delle cure palliative.

Lo spazio dedicato dalla Legge di Bilancio alla Legge 2010/38 mostra quanto quest'ultima imponga un preciso vincolo giuridico a fare in modo che l'evoluzione terapeutica implichi un'ottimizzazione delle condizioni di vita del paziente. La terapia del dolore e le cure palliative rientrano nei livelli essenziali di assistenza e devono integrare l'aspetto sanitario con quello sociale per garantire l'autonomia e la dignità dei pazienti alleviando la sofferenza e tutti i problemi fisici e psicologici ad essa collegati. L'evoluzione terapeutica non può quindi limitarsi a liberare il paziente con emofilia dal timore della morte, ma deve progressivamente cercare di prevenire tutte quelle condizioni che possono continuare a renderla una più o meno grave forma di disabilità e una possibile fonte di esclusione sociale.

## Conclusioni: un approccio multidisciplinare

Nell'evoluzione terapeutica che ha scandito la gestione dell'emofilia, si è passati dall'*outcome* della sopravvivenza a quello della *safety* fino ad arrivare a un *outcome* composito, che considera molteplici fattori che insieme contribuiscono all'ottenimento dell'obiettivo finale: l'*health equity*.

Da qui emerge un altro aspetto fondamentale quando si pensa all'ottimizzazione della gestione in emofilia: dal momento che è una patologia che impatta su diverse dimensioni, come tale richiede un approccio multidisciplinare che dovrebbe includere almeno le figure dell'ematologo, dell'ortopedico e del fisioterapista, ma sarebbe utile estenderlo a specialisti del dolore (specialmente per i pazienti "storici"), dentisti e psicologi (41). Questi ultimi dovrebbero possedere una specifica conoscenza della patologia, diventando così un punto pivotale di raccordo tra paziente ed ematologo relativamente alle tematiche della QoL, nella fattispecie focalizzandosi sulla componente dolorosa, sicuramente la caratteristica più rappresentativa dell'emofilia, per ridurre il *gap* tra QoL percepita e QoL oggettivata.

Ultimo elemento, ma non meno importante, è il ruolo del paziente stesso all'interno del percorso di cura. La PwHA deve essere parte attiva nella gestione dell'emofilia, in grado di garantire aderenza e *compliance*, aspetti imprescindibili per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Per fare questo è necessario instaurare un dialogo tra medico e paziente che accresca consapevolezza, conoscenza e motivazione, elementi fondamentali per garantire la *compliance*. Inoltre, la scelta della terapia e quella del regime posologico dovrebbero essere condivise, tra paziente, *caregiver* e *team* multidisciplinare, perché dovrebbero prendere in considerazione non soltanto l'*outcome* clinico ma anche le preferenze, lo stile di vita e le personali necessità della PwHA.

In conclusione, l'approccio multidisciplinare non può guardare alla PwHA come destinatario di cura, ma come attore principale, differenziando l'approccio terapeutico tra paziente "storico" e giovane che porti alla normalizzazione dell'emostasi.

Non si tratta solo di un'esigenza etica, ma di un vincolo giuridico perché la Legge n. 38 del 15 marzo 2010 (41) ha messo in luce come la terapia del dolore, oltre alle situazioni estreme delle cure palliative per i malati terminali, riguardi "il malato fragile con patologie croniche". La portata innovativa, spesso trascurata, di questa normativa è aver delineato un nuovo paradigma di cura capace di garantire una risposta positiva a quei "nuovi" bisogni che "richiedono un approccio multiprofessionale e interdisciplinare e un'attenzione costante ai bisogni fisici, psicologici e sociali dei malati e dei loro familiari, che si concretizzano in una relazione di cura capace di favorire la condivisione del Piano Assistenziale Individuale (PAI)", riducendo la sofferenza legata ai sintomi, migliorando la qualità di vita e riducendo "l'intensività inappropriata" (42).

## Acknowledgements

This manuscript reports the discussion that took place during two non-promotional meetings organized and funded

by Sobi. The opinions expressed represent the views and a summary of the discussions of the participants. S.C.F. provided the medical writing, an agency specialized in medical events and communications. The Authors reviewed and approved the content of this article. Sobi and Sanofi reviewed and provided the feedback on this article. The Authors retained full editorial control of the article and provided final approval on all content, in accordance with the Good Publication Practice (GPP) 2022 guidelines (<https://www.ismpp.org/gpp-2022>).

The Authors thank Nicoletta Martone (Governmental Affairs & Patient Access Associate Director Italy, Greece, Cyprus & Malta) and Chiara Malinverno (Medical Advisor Hemophilia) of Sobi Italy for organizing and contributing to the meeting.

## Disclosures

**Conflict of interest:** MNDDM declares financial support for research from the following pharmaceutical companies: Pfizer, Sobi, Takeda, Bayer, Biomarin, CSL Behring; VD, SA, CM declare no conflict of interest; in the last 2 years AM received honoraria as speaker or consultant from the following pharmaceutical companies: Sobi, Jazz Pharma, Angelini, Astrazeneca, MSD, J&J and other pharmaceutical companies; EFG has participated in advisory boards and speaker bureaus supported by BioMarin, Novo Nordisk, Roche, Takeda, CSL, Sobi on behalf of FedEmo. No personal fees or funding were received. In the last 2 years FD received honoraria as speaker or consultant from the following pharmaceutical companies: Sifi, Eli Lilly, Daiichi-Sankyo; DF received honoraria as speaker or consultant from the following pharmaceutical companies: Alfasigma, Angelini, Abiogen, Agave, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Istituto Gentili, Janssen, Grunenthal, Lundbeck, Molteni, Sandoz, Sobi, Viatrix, Zambon.

**Financial support:** S.C.F. provided the organizational and scientific support to medical writing, with the financial support of Sobi.

## Bibliografia

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6)(suppl 6):1-158. [CrossRef PubMed](#)
2. Cortes GA, Moore MJ, El-Nakeep S. Physiology, Von Willebrand Factor. 2023 Feb 20. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [PubMed](#)
3. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112-2121. [CrossRef PubMed](#)
4. Skinner MW, Nugent D, Wilton P, et al. Achieving the unimaginable: health equity in haemophilia. *Haemophilia*. 2020;26(1):17-24. [CrossRef PubMed](#)
5. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med*. 2013;4:49-56. [CrossRef PubMed](#)
6. Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*. 2020;105(3):545-553. [CrossRef PubMed](#)
7. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: the ups and downs of treatment. *Blood Rev*. 2021;50:100852. [CrossRef PubMed](#)
8. Blair HA. Valoctocogene Roxaparvovec: first Approval. *Drugs*. 2022;82(14):1505-1510. [CrossRef PubMed](#)
9. Lenting PJ. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Adv*. 2020;4(9):2111-2118. [CrossRef PubMed](#)

10. Lusher JM. In: Kaushansky K, Berliner N, eds. 50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care. Washington, DC: American Society of Hematology; 2008: 25-27. [Online](#) (Accessed July 2025)
11. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388(10040):187-197. [CrossRef PubMed](#)
12. White GC. Hemophilia: an amazing 35-year journey from the depths of HIV to the threshold of cure. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:61-73. [PubMed](#)
13. Raso S, Hermans C. Recombinant factor VIII: past, present and future of treatment of hemophilia A. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(4):269-281. [CrossRef PubMed](#)
14. Zalevsky J, Chamberlain AK, Horton HM, et al. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. *Nat Biotechnol*. 2010;28(2):157-159. [CrossRef PubMed](#)
15. Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1018-1027. [CrossRef PubMed](#)
16. European Medicines Agency. Hemlibra – Summary of Product Characteristics. EMA; Last updated: 29/04/2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
17. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305. [CrossRef PubMed](#)
18. Perrone V, Leogrande M, Cappuccilli M, Esposti LD. Real-world insights into the management of hemophilia A in Italy: treatment patterns and healthcare resource utilization. *Blood Res*. 2024;59(1):30. [CrossRef PubMed](#)
19. Madan B, Ozelo MC, Raheja P, et al. Three-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2024;22(7):1880-1893. [CrossRef PubMed](#)
20. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-544. [CrossRef PubMed](#)
21. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019;17(6):479-486. [CrossRef PubMed](#)
22. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677-1686. [CrossRef PubMed](#)
23. Valentino, Leonard A, et al. "Personalising haemophilia management with shared decision making" The Journal of Haemophilia Practice, vol. 8, no. 1, Haemnet Ltd, 2021:69-79. [CrossRef](#)
24. Malec L, Matino D. Targeting higher factor VIII levels for prophylaxis in haemophilia A: a narrative review. *Haemophilia*. 2023;29(6):1419-1429. [CrossRef PubMed](#)
25. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(S6)(suppl 6):3-8. [CrossRef PubMed](#)
26. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: Pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24(S6)(suppl 6):44-49. [CrossRef PubMed](#)
27. Krüger S, Hilberg T. Neuropathic pain in patients with haemophilia, that is the question. *Hämostaseologie*. 2015;35(S 01)(suppl 1):S5-S9. [CrossRef PubMed](#)
28. Gopal S, Barnes RFW, Volland LM, Page D, von Drygalski A. Patient-derived assessment tool using musculoskeletal ultrasound for validation of haemarthrosis. *Haemophilia*. 2022;28(5):842-848. [CrossRef PubMed](#)
29. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, et al. European\* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: role of opioids in the management of chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2021;25(5):949-968. [CrossRef PubMed](#)
30. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19. [CrossRef PubMed](#)
31. Riley RR, Witkop M, Hellman E, Akins S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2011;17(6):839-845. [CrossRef PubMed](#)
32. Di Minno MN, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(7):723-731. [CrossRef PubMed](#)
33. Di Minno MND, Santoro C, Corcione A, et al; HAEMODOL Study Group (Appendix 1). Pain assessment and management in Italian Haemophilia Centres. *Blood Transfus*. 2021;19(4):335-342. [PubMed](#)
34. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255. [CrossRef PubMed](#)
35. Santoro C, Di Minno MND, Corcione A, et al; HAEMODOL Study Group. Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement. *Blood Rev*. 2022;51:100885. [CrossRef PubMed](#)
36. NICE. Glossary. 2016. [Online](#) (Accessed July 2025)
37. Ranieri I, Eid M, Marcellusi A. L'impatto dei QALYs nelle malattie infiammatorie intestinali: una Revisione Sistematica della letteratura. 10° ISPOR Italy Rome Chapter, Roma, 4-5 dicembre 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
38. World Health Organization. Health Equity. [Online](#) (Accessed July 2025)
39. Scholz N. *Europe's Beating Cancer plan: quick overview and initial reactions*. European Parliamentary Research Service; 2021.
40. Legge 30 dicembre 2024, n. 207. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2025 e bilancio pluriennale per il triennio 2025-2027. GU Serie Generale n.305 del 31.12.2024-Suppl. Ordinario n. 43.
41. Legge 15 marzo 2010, n. 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore (GU Serie Generale n.65 del 19.03.2010).
42. Ministero della Salute. Rapporto al Parlamento sullo stato di attuazione della legge n. 38 del 15 marzo 2010: "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore". Anni 2015- 2017. [Online](#) (Accessed July 2025)

# Programmare e ripartire alle Aziende Sanitarie le risorse per la farmaceutica: una proposta dal Forum Politiche Farmaceutiche Regionali

Claudio Jommi<sup>1</sup>, Barbara Rebesco<sup>2</sup>, Francesco Perrone<sup>3</sup>, Rosy Amodeo<sup>4</sup>, Alberto Bortolami<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara - Italy

<sup>2</sup>S.C. Politiche del farmaco, Dispositivi Medici, protesica e integrativa, Azienda Ligure Sanitaria (A.Li.Sa.) (successivamente ridenominata "Liguria Salute"), Regione Liguria, Genova - Italy

<sup>3</sup>Market Access, Alexion, Milano - Italy

<sup>4</sup>Dephaforum Srl, Milano - Italy

<sup>5</sup>Area Qualità delle cure Reti e Percorsi, Settore Assistenza Ospedaliera Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Regione Emilia-Romagna, Bologna - Italy

## Planning and allocating resources for pharmaceuticals to health care organisations: a proposal from the Regional Pharmaceutical Policies Forum

**Introduction:** This document illustrates the results of a multi-disciplinary and multi-stakeholder Working Group (WG), focused on planning and allocation of resources for pharmaceuticals from the Regions to the Health Authorities. The WG was carried out during the Fourth Edition of the Regional Pharmaceutical Policies Forum.

**Methods:** The WG designed a model of resources planning and allocation, that can be adapted to the regional contexts. The discussion moved from pharmaceutical expenditure forecasting methods, resource allocation criteria and processes from the Central Government to the Regions and a survey on the current methods of allocation of resources for pharmaceuticals from the Regions to the Health Authorities.

**Results:** The proposal, that can be adapted to each single Region, provides: (i) that the allocation of resources is consistent with the regional pharmaceutical policies and objectives given to the Health Authorities General Managers; (ii) for a transparent and simplified approach, avoiding expenditure sub-targets; (iii) for a timeline with a first provisional allocation in January, the final allocation by March and possible adjustments until August; (iv) for a level of sophistication that can be adapted to the regional capacity and the willingness to invest in planning by politicians; (v) for a monitoring system possibly on a monthly basis and based upon reports supporting the adoption of remedial actions.

**Conclusions:** Finally, the WG hoped for overcoming silos budgets and advocated for a broader resources planning and allocation, that should consider the whole journey of the patient, from treatment eligibility to the management of any organizational impact of therapies on the follow-up of the patient.

**Keywords:** Resources allocation, Italy, Pharmaceutical expenditure, Planning, Regions

## Introduzione e background

Il presente documento illustra i risultati di un Gruppo di Lavoro (GdL) della Quarta Edizione del Forum sulle Politiche Farmaceutiche Regionali, svoltosi a Roma il 27-28 marzo 2025. Tale Forum rappresenta un appuntamento annuale di discussione di opportunità e criticità delle politiche farmaceutiche regionali.

Il GdL, multidisciplinare e *multi-stakeholder*, ha affrontato il tema della programmazione e dell'assegnazione delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie.

I fattori di contesto rispetto ai quali tale tema è stato discusso sono quelli delle valutazioni previsionali della spesa farmaceutica, dei modelli di allocazione delle risorse dalla Stato alle Regioni adottati nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e delle attuali modalità di riparto delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie, rilevate attraverso una *survey ad hoc*, non essendoci letteratura sul tema.

Nel presente paragrafo vengono illustrati i primi due elementi di contesto. Nella sezione dedicata ai metodi vengono illustrati la *survey* e gli elementi di discussione del GdL. Nella terza sezione sono illustrati i risultati del GdL.

Le evidenze di letteratura sulle previsioni di spesa farmaceutica sono molto limitate e riferite in genere a valutazioni

Received: July 10, 2025

Accepted: December 11, 2025

Published online: December 31, 2025

This article includes supplementary material

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Jommi

email: [claudio.jommi@uniupo.it](mailto:claudio.jommi@uniupo.it)



di tipo aggregato. Nello specifico, vengono utilizzati modelli economici basati su:

- andamento tendenziale storico (tassi di crescita medi) per macro-aree terapeutiche e valutazioni di possibili fattori che possono modificare tale trend (scadenze brevettuali, ingresso di nuovi farmaci a impatto particolarmente rilevante), con inclusione o meno di elementi di incertezza negli scenari di riferimento (1);
- analisi delle serie storiche di spesa e degli elementi che ne caratterizzano l'evoluzione: analisi tendenziale, fattori che determinano una sensibile alterazione di tale andamento (come la revisione del prontuario) e, in presenza di dati parziali sull'anno, variazioni stagionali (2);
- scomposizione della crescita della spesa (3) nelle sue componenti di:
  - prezzo, con trend tendenzialmente negativo, visto che gli indici di prezzo, essendo a volumi costanti, non includono i prezzi dei nuovi farmaci e che è molto raro che i prezzi di farmaci già disponibili subiscano un aumento di prezzo;
  - consumo, che mostra tendenzialmente una crescita, sia per il lancio di farmaci su aree a elevato bisogno insoddisfatto, sia perché l'aumento di disponibilità terapeutiche comporta in genere una crescita della popolazione prevalente trattata;
  - *mix*, vale a dire spostamento della prescrizione a favore di farmaci più o meno costosi nell'ambito della stessa classe terapeutica; l'effetto *mix* è positivo/negativo a seconda che prevalgano l'impatto di nuovi farmaci a valore terapeutico aggiunto (e con un prezzo tendenzialmente più elevato) o le scadenze brevettuali dei farmaci, con il possibile effetto di *shift* prescrittivo a favore di farmaci con brevetto scaduto.

Tali modelli sono adatti per previsioni aggregate della spesa farmaceutica, tendenzialmente sufficienti per impostare l'allocazione delle risorse dalle Regioni alle Aziende Sanitarie, ma non sono applicabili a contesti di valutazione micro, vale a dire specifica su determinati farmaci prossimi al lancio sul mercato. Per questi è necessario (4):

- avere a disposizione dati granulari (consumi e spesa per farmaco e, se possibile, per indicazione);
- identificare il *place in therapy* e la presenza e la validità di alternative terapeutiche;
- stimare il prezzo/costo terapia sulla base delle caratteristiche di tali alternative e, in loro assenza, di farmaci precedentemente negoziati per *place in therapy* simili o per la stessa area terapeutica;
- stimare la popolazione *target* sulla base di trattamenti già presenti o di dati epidemiologici, integrati con valutazioni da parte di clinici;
- stimare il tasso di penetrazione massimo del mercato e i tempi entro cui tale tasso di penetrazione verrà raggiunto. Tale valutazione può avvenire:
  - considerando dati storici di farmaci già lanciati per la stessa indicazione, con aggiustamenti basati sul valore incrementale del farmaco e di farmaci simili in assenza di alternative terapeutiche;

- sulla base di modelli di simulazione del comportamento prescrittivo ispirato dalla diffusione di informazioni tra clinici (5).

Con riferimento all'assegnazione delle risorse per la sanità pubblica alle Regioni (Fondo per il fabbisogno indistinto alle Regioni, vale a dire non vincolato a specifici obiettivi), tale riparto è avvenuto per il 2024 con Delibera 88 del Comitato Interministeriale per la Programmazione Economica e lo Sviluppo Sostenibile (CIPESS) del 19 dicembre 2024 (Gazzetta Ufficiale, GU, 25 del 31-1-2025). Il riparto si è ispirato all'accordo raggiunto dalla Conferenza Stato-Regioni (CSR) del 21 dicembre 2022, recepito con Decreto Ministeriale (DM) del 30 dicembre 2021. L'accordo prevede che il 98,5% del Fondo venga ripartito alle Regioni su base capitaria, semplice o ponderata per età, a seconda dei livelli e dei sotto-livelli assistenziali, e che la restante quota venga ripartita in base al tasso di mortalità standardizzato sotto i 75 anni e a un indicatore composito di deprivazione sociale (indice di povertà individuale, livello di scolarizzazione e tasso di disoccupazione) (6).

Per il riparto dei due tetti sulla farmaceutica non si usano pesi specifici di ponderazione della popolazione, ma si usa la risultante delle quote di assegnazione di tutti gli altri livelli e sotto-livelli assistenziali (6). I tetti sulla spesa farmaceutica si riferiscono alla spesa convenzionata (6,8% delle risorse del SSN al netto delle somme non rendicontate dalle Aziende Sanitarie nel 2024) e agli acquisti diretti di farmaci da parte delle strutture pubbliche (8,3% delle stesse risorse). Il tetto sulla spesa convenzionata è stato sempre rispettato negli ultimi anni (l'avanzo per il 2024 è di 692 milioni di euro). Il tetto sugli acquisti diretti è stato regolarmente sfondato: nel 2024, lo sfondamento è pari a 4,02 miliardi di euro (7). Il *payback* dovuto dalle imprese, pari al 50% dello sfondamento del tetto sugli acquisti, viene ripartito alle Regioni per il 50% in base alla quota capitaria e per il 50% in proporzione allo sfondamento del tetto stesso (DM 4/2/25).

Dal momento che le assegnazioni effettive dei tetti di spesa sulla farmaceutica alle Regioni per il 2024 sono state definite a dicembre 2024, l'attribuzione da parte delle Regioni delle risorse per la farmaceutica alle Aziende Sanitarie nel 2024 è partita da una stima di quanto sarebbe poi stato assegnato alle Regioni stesse dal Governo. Con riferimento poi alle risorse per gli acquisti di farmaci da parte delle Aziende Sanitarie pubbliche, dal momento che il tetto è di gran lunga inferiore alla spesa rendicontata per l'anno precedente, le risorse assegnate sono state commisurate più a una previsione di spesa che alla stima delle quote di riparto dei tetti.

Oltre ai tetti per la farmaceutica, che rientrano nel Fondo per il fabbisogno indistinto, il finanziamento della farmaceutica prevede un Fondo per farmaci innovativi, pari, nel 2024, a 1,3 miliardi di euro e la cui assegnazione alle Regioni si basa sulla spesa sostenuta dalle stesse per l'acquisto di farmaci a indicazione innovativa (6).

## Metodo

Come già specificato, la discussione all'interno del GdL si è sviluppata a partire (i) dall'analisi delle evidenze sui modelli previsionali della spesa farmaceutica, (ii) dal modello di allocazione delle risorse dallo Stato alle Regioni e (iii) dalle attuali

modalità di riparto delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie, rilevate attraverso un'indagine specifica, non essendovi evidenze disponibili in letteratura.

Tale indagine è stata condotta nel mese di marzo 2025 dai coordinatori del GdL e ha toccato i temi della programmazione e dell'assegnazione delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie per il 2024, dell'attività di monitoraggio della spesa rispetto alle risorse assegnate e della gestione della mobilità in ingresso dei pazienti. La rilevazione è avvenuta tramite un questionario trasmesso per posta elettronica ai responsabili dei servizi farmaceutici regionali (cfr. Materiale Supplementare). Il questionario è stato strutturato in sette domande a risposta multipla su: tempistica della prima assegnazione e di eventuali aggiustamenti, criteri di assegnazione, eventuale articolazione dei due tetti in sotto-tetti, collegamento delle assegnazioni con obiettivi dei Direttori Generali (DG) delle Aziende Sanitarie, attività di monitoraggio della spesa rispetto alle assegnazioni e gestione finanziaria della mobilità di pazienti provenienti da altre Regioni.

Alla survey hanno risposto sette Regioni (Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Marche, Campania), corrispondenti al 33% delle Regioni e al 54% della popolazione italiana (8).

Dall'analisi è emerso come in tutte le Regioni siano state assegnate separatamente le risorse per la spesa in regime convenzionale e per gli acquisti diretti, con tempi che variano da gennaio ad agosto del 2024. In quattro Regioni le assegnazioni per gli acquisti diretti sono state articolate in sotto-assegnazioni (farmaci usati su pazienti ricoverati, distribuzione diretta e acquisti diretti per Distribuzione Per Conto, DPC).

Con riferimento ai criteri di riparto, per la convenzionata è più frequente un'assegnazione basata sulla spesa storica mentre, per gli acquisti diretti, vengono effettuati più spesso degli aggiustamenti alle quote di riparto rispetto alla spesa storica, in funzione di quanto tali quote variano al variare del contesto di mercato o di politiche attuate a livello regionale.

In quattro Regioni il rispetto delle assegnazioni rappresenta uno degli obiettivi dei DG delle Aziende Sanitarie.

Raramente (è il caso, per esempio, della Regione Veneto) i criteri e le assegnazioni per la farmaceutica vengono formalizzati in atti inseriti nei Bollettini Ufficiali Regionali (BUR) e messi a disposizioni sui siti delle Regioni.

Il monitoraggio della spesa rispetto alle risorse assegnate è realizzato da tutte le Regioni. Tale monitoraggio in quattro Regioni può portare alla possibile rideterminazione delle assegnazioni delle risorse alle Aziende Sanitarie.

Infine, in una sola Regione e per alcuni casi sporadici vengono richiesti, in caso di mobilità in ingresso dei pazienti da altre Regioni, un'autorizzazione o l'acquisto del farmaco da parte dell'Azienda Sanitaria di riferimento per il paziente in mobilità in ingresso.

## Risultati

Il GdL ha discusso in modalità aperta il tema del riparto delle assegnazioni per la farmaceutica a partire dai metodi previsionali di spesa farmaceutica, dal modello di riparto delle risorse SSN Stato-Regioni e dagli esiti della survey citata

nella sezione 2. Tali elementi di contesto sono stati tradotti in cinque quesiti, vale a dire:

- se le assegnazioni debbano riflettere l'obiettivo di controllare la spesa, essere definite in modo da fornire risorse in linea con la domanda attesa e, quindi, l'accesso del paziente o essere determinate per "veicolare" le risorse verso obiettivi regionali;
- se i criteri di riparto tra le Aziende Sanitarie debbano essere semplici (per esempio, spesa storica) o più articolati, considerando l'impatto dell'evoluzione attesa del mercato e di politiche specifiche regionali;
- nel caso in cui l'approccio al riparto sia più complesso, quali possano essere i parametri da utilizzare e quali risorse e competenze siano necessarie a livello regionale per poter gestire tale complessità;
- quali dovrebbero essere i tempi ragionevoli per le assegnazioni alle Aziende Sanitarie, considerando il *trade-off* tra tempistica e "precisione" delle assegnazioni;
- come dovrebbe essere strutturata l'azione di monitoraggio della spesa rispetto alle assegnazioni.

L'esito della discussione del GdL è stato strutturato in quattro elementi chiave, che possono essere principi guida per un sistema di assegnazione delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie, salvaguardando le specificità regionali: principi generali, *trade-off* tra celerità e precisione delle assegnazioni, livello di complessità degli elementi a supporto della definizione delle assegnazioni e attività di monitoraggio.

### Principi generali

Il primo principio generale su cui si è trovato il consenso dei partecipanti al GdL è che le assegnazioni devono riflettere tutti gli obiettivi specificati sopra: rispetto dei limiti di spesa e assegnazioni coerenti con la domanda attesa e con eventuali politiche regionali. Si è inoltre condiviso che l'espressione "assegnazione dei tetti" può essere sostituita con quella di "limite di costo" o di "assegnazione" in termini generici, anche se con il *caveat* esposto sopra che si tratta di ipotesi/stima di assegnazione, visto che la ripartizione delle risorse dallo Stato alle Regioni avviene di fatto molto avanti nel corso dell'anno. Dal momento poi che il tetto sugli acquisti e sulla convenzionata, rispettivamente, è di molto inferiore e un po' superiore alla spesa dell'anno precedente, le risorse assegnate dallo Stato alle Regioni non riflettono di fatto la spesa attesa.

Un secondo principio generale è che i limiti di costo/assegnazioni dovrebbero essere definiti in coerenza con eventuali obiettivi sulla spesa farmaceutica assegnati ai DG dalla Regione (per esempio, risparmi attesi per una maggiore prescrizione di farmaci con brevetto scaduto o incremento atteso per effetto dell'introduzione di nuovi farmaci ad alto costo utilizzati in specifici centri). Se i limiti di costo non vengono aggiustati in considerazione di tali obiettivi, è possibile che la spesa a consuntivo sia molto diversa da tali limiti e che ciò venga attribuito erroneamente al mancato raggiungimento degli obiettivi (mentre sono i limiti di costo a non essere corretti).

Il GdL ha poi concordato sul fatto che sia da evitare la pratica di articolare il limite di costo sugli acquisti diretti in sotto-voci, in quanto ciò aumenterebbe la rigidità e la complessità previsionale.

La definizione dei limiti di costo dovrebbe poi partire da un'istruttoria, più o meno articolata (cfr. infra), a livello regionale, a cui seguirebbe un confronto con le Aziende Sanitarie, su base essenzialmente tecnica, per gestire gli elementi di incertezza previsionale.

Infine, il GdL ha auspicato che le Regioni pubblicino, a fini di trasparenza, almeno i criteri di assegnazione delle risorse complessive per i Servizi Sanitari Regionali (SSR) e le relative assegnazioni, anche se non necessariamente quelli per livelli e sotto-livelli assistenziali, incluso quello della farmaceutica.

### Trade-off tra tempestività e precisione

Per ottenere un ragionevole equilibrio tra tempestività delle assegnazioni sulla farmaceutica e la loro definizione sulla base di dati più solidi (precisione), è stato proposto un percorso di massima che prevede (Fig. 1);

- una prima assegnazione provvisoria a gennaio;
- l'assegnazione definitiva entro marzo;
- possibili aggiustamenti delle assegnazioni fino ad agosto, legati a fattori non previsti o previsti in modo errato (incertezza). Il limite di agosto è da ascrivere all'esigenza di evitare che ulteriori variazioni possano minare la credibilità del processo.

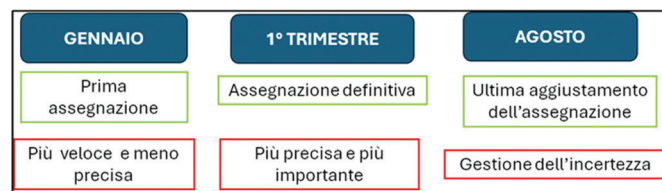


**FIGURA 1** - I tre momenti delle assegnazioni/limiti di costo.

Il GdL ha concordato sul fatto che, in generale, è auspicabile un buon livello di sofisticazione dell'istruttoria a supporto delle assegnazioni definitive.

Tuttavia, gli esperti hanno riconosciuto che il grado di sofisticazione tecnica dipende dalla *capacity* regionale, in termini di personale e di relative competenze (scientifiche, statistiche, economiche e anche giuridiche, per formalizzare l'assegnazione in un atto normativo a evidenza esterna), di sistemi informativi e di relazioni con *stakeholder* esterni (reti cliniche, associazioni di pazienti e imprese) a supporto delle valutazioni tecniche.

Si è poi rilevato che esistono storicamente differenze regionali sull'approccio programmatico. Alcune Regioni investono con maggiori enfasi e dettaglio sulla programmazione regionale e sulla definizione delle risorse per la farmaceutica per le Aziende Sanitarie, entro cui si muovono comunque spazi di autonomia delle Aziende Sanitarie, per esempio Regione Veneto (9). Altre, per esempio Regione Lombardia (10), definiscono regole generali di sistema a cui si associano comunque *target* di costo, agendo maggiormente sul monitoraggio.

### Gli elementi previsionali per le assegnazioni alle Aziende Sanitarie

Gli elementi dell'istruttoria regionale, ai fini della definizione dei limiti di costo della farmaceutica per le Aziende Sanitarie, sono stati quindi analizzati e classificati per livello di complessità e richiesta di *capacity* a supporto (Fig. 2).

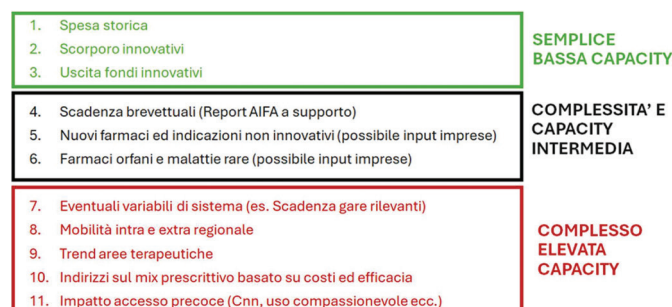


**FIGURA 2** - Elementi previsionali per le assegnazioni delle risorse per la farmaceutica alle Aziende Sanitarie per livello di complessità e *capacity* regionale richiesta.

Nello specifico, come elementi base della valutazione previsionale, sono stati individuati il *trend* storico, lo scorporo della spesa per farmaci innovativi e la stima degli effetti della scadenza del *label* di innovatività sulla spesa per acquisti diretti.

A un livello intermedio di complessità (e, quindi, di *capacity* necessaria) si collocano le valutazioni di impatto delle scadenze brevettuali, di nuovi farmaci e indicazioni di farmaci non innovativi e di farmaci per malattie rare.

La complessità della valutazione di impatto delle scadenze brevettuali risiede nei fattori di incertezza (impatto sui costi medi di trattamento, disponibilità effettiva dei generici/biosimilari, possibile *switch* a favore di farmaci/formulazioni coperti da brevetto), nonché nell'indisponibilità, qualora le scadenze brevettuali riguardino solo alcune indicazioni, dei consumi per indicazione (se non attraverso estrazioni da registri di farmaci, se previsti per le indicazioni in oggetto). I report AIFA di monitoraggio dei consumi e della spesa dei biosimilari ([Online](#)) potrebbero fornire un supporto a tale previsione, ma includono dati per molecola e non per indicazione, con un rischio di sovrastima dei risparmi per effetto delle scadenze brevettuali.

Nel caso di nuovi farmaci o indicazioni di farmaci non innovativi l'incertezza maggiore sta nella stima della popolazione *target* del trattamento e del prezzo, qualora la negoziazione di prezzo e rimborso (P&R) non si sia ancora conclusa. In questo caso l'interazione con le imprese potrebbe fornire un utile supporto a tale stima.

La stima dell'impatto di spesa dei farmaci per malattie rare, in particolare a designazione orfana, oltre alle problematiche comuni per i nuovi farmaci, presenta due ulteriori elementi di complessità: la stima della popolazione *target* può essere più difficile, data la frequente scarsa conoscenza della patologia, e l'impatto della spesa per tali farmaci può essere concentrato su alcune Aziende Sanitarie, che necessiterebbero quindi di una maggiore quota di risorse. Anche

in questo caso le imprese potrebbero supportare la Regione, insieme ai clinici, nella elaborazione di tali stime.

Ancora più complesse risultano le valutazioni previsionali:

- di eventuali variabili di sistema, come la scadenza di gare rilevanti;
- della mobilità intra- ed extra-regionale: la prima potrebbe essere impattata dall'apertura di nuovi centri di riferimento o dal trasferimento di clinici ad alta attrattività da un'Azienda Sanitaria all'altra; per la seconda il trend storico può essere alterato da un disallineamento tra Regioni nell'apertura di centri di riferimento per la prescrizione;
- di variazioni dei *trend* di spesa per aree terapeutiche che interessano differenti Aziende Sanitarie, con la conseguente necessità di aggiustare le previsioni aggregate su base storica;
- di eventuali indirizzi regionali sul *mix* prescrittivo, basati su costi ed efficacia, che possono colpire in modo differente le Aziende Sanitarie;
- di impatto dell'uscita da programmi di copertura dei farmaci da parte delle imprese (uso compassionevole) o a carico del SSN, ma a prezzo simbolico (alcuni casi di farmaci in Cnn), considerando che tale impatto non è graduale, come per i nuovi farmaci, ma che riguarda tutta la coorte dei pazienti in trattamento. In questo caso, anche se la numerosità dei pazienti è potenzialmente tracciata, l'accesso ai dati risulta più complesso (11).

Tali stime richiedono un impegno istruttorio ancora maggiore, in termini sia di competenze sia di risorse.

### Il monitoraggio

Alle assegnazioni delle risorse/limiti di costo, segue un'attività di monitoraggio degli scostamenti della spesa da tali assegnazioni. Il GdL ha evidenziato l'importanza che l'attività di monitoraggio sia tempestiva e con cadenza possibilmente mensile o, al massimo, trimestrale. L'efficacia dell'azione di monitoraggio dipende dalle modalità di rendicontazione, per le quali il GdL ha suggerito:

- la produzione di report in formato tabellare semplice, in cui vengano evidenziati lo scostamento dai limiti di costo e il posizionamento dell'Azienda Sanitaria rispetto al dato regionale;
- la condivisione dei report (quanto più semplici possibile), attraverso, per esempio, un sistema di *dashboard*;
- la previsione di *Key Performance Indicators* (KPI), che aiutino a comprendere quanto gli scostamenti siano generati da previsioni non corrette (per esempio, sulla maggiore crescita di aree terapeutiche), da eventi non previsti (per esempio, ritardato lancio di un nuovo farmaco ad alto impatto) o da un minore impatto di politiche regionali (per esempio, minore penetrazione dei biosimilari).

### Conclusioni

Il presente documento ha illustrato una proposta di strutturazione del processo di assegnazione delle risorse per la farmaceutica dalla Regione alle Aziende Sanitarie. Si tratta di un modello flessibile che può essere implementato in base al

livello di *capacity* regionale, in termini di quantità e di qualità di risorse disponibili e di volontà politica di affidare alla programmazione un ruolo rilevante a livello regionale.

Il GdL, che ha elaborato tale proposta, ha chiuso la discussione con due riflessioni.

La prima è che, in termini generali, sia auspicabile il superamento della logica di assegnazione per livello e sotto-livello assistenziale, considerando che l'obiettivo ultimo delle Aziende Sanitarie non è rispettare vincoli/tetti di costo specifici, ma gestire al meglio le risorse complessive, massimizzando l'efficienza e l'efficacia dei processi assistenziali. Assegnare in modo ragionato le risorse per la farmaceutica è utile, in quanto implica un'azione programmatica e di valutazione previsionale della spesa, che peraltro dovrebbe essere applicata anche a livello nazionale nel momento della determinazione dei tetti di spesa, ma il rispetto dei limiti di costo per livello e sotto-livello assistenziale non dovrebbe essere l'obiettivo più rilevante.

La seconda riflessione è che la programmazione e l'assegnazione delle risorse non dovrebbero limitarsi al farmaco in quanto tale, ma dovrebbero stimare l'effetto, se rilevante:

- degli *step* necessari per identificare il paziente eleggibile al trattamento, identificazione che può essere caratterizzata da procedure diagnostiche complesse e da difficoltà di accesso ai test: questo può avvenire, per esempio, per l'oncologia molecolare e alcuni farmaci per malattie rare;
- dell'impatto organizzativo di trattamenti complessi da gestire: si pensi a terapie CAR-T e radiofarmaci;
- di farmaci che, al contrario, richiedono un minore impegno delle Aziende Sanitarie per la loro somministrazione: per esempio, somministrazioni che non richiedono l'accesso all'ospedale del paziente o che comunque richiedono un minore coinvolgimento del personale, se effettuate in *setting* ospedaliero.

È stato sottolineato che tale valutazione può essere realizzata in anticipo, anche in fase di *Horizon Scanning*, in collaborazione con AIFA, eventualmente nell'ambito del Tavolo tecnico di coordinamento AIFA – Regioni (istituito con Determina del Direttore Tecnico-Scientifico 7/2025), le imprese e le reti cliniche.

### Acknowledgements

Un ringraziamento a tutto il team di Dephaforum e, in particolare, a Massimo Medaglia, per l'organizzazione del Forum sulle Politiche Farmaceutiche Regionali e a Rosy Amodeo per il supporto nella gestione del Gruppo di Lavoro. Si ringraziano tutti i partecipanti al Gruppo di Lavoro, che, nell'ambito del Forum, hanno condiviso le raccomandazioni qui presentate: Mattia Altini, Azienda USL Modena; Daniela Attanasio, Abbvie; Francesco Attanasio, Regione Toscana; Fabio Blandino, Ipsen; Daniel Bonfanti, UNIAMO; Salvatore Borghese, UCB; Elisabetta Brioschi, Daiichi Sankyo; Silvia Cantini, Otsuka; Alberto Costantini, ASL Pescara; Vito Ladisa, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; Eugenia Livoti, Regione Liguria; Lorella Lombardozzi, AO San Camillo Forlanini, Roma; Jacopo Mariani, Amgen; Stefania Mazzocchi, Advanz Pharma; Marcello Migliorati, BeiGene; Corrado

Minelli, CSL Vifor; Monica Monterosso, Menarini Stemline; Vincenzo Panella, Healthcare Network, Ordine di Malta; Tania Perrone, Italfarmaco; Domenico Manna, CSL Behring; Alessia Pisterna, AOU Maggiore della Carità, Novara; Emanuele Pria, Gilead; Maurizio Rattazzi, Astellas; Bruno Saffioti, Biogen; Federico Spandonaro; Università degli Studi di Roma Tor Vergata; Giordano Stacchini, Bayer; Filippo Urso, AIFA.

Si ringraziano Eugenia Livoti (Regione Liguria), Ida Fortino (Regione Lombardia), Giovanna Scroccaro (Regione Veneto), Elisa Sangiorgi (Regione Emilia-Romagna), Francesco Attanasio (Regione Toscana), Luigi Patrignani (Regione Marche) e Ugo Trama (Regione Campania), per la risposta alla *survey* sul tema della programmazione e dell'assegnazione delle risorse per la farmaceutica dalle Regioni alle Aziende Sanitarie per il 2024.

## Disclosures

**Conflict of interest:** CJ reported serving as an advisory board member and a paid speaker for Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK Roche, Sanofi, outside the submitted work; BR has no conflict of interest to declare; FP is an employee of Alexion and a member of the APPAS (Associazione Professionisti Public Affairs in Sanità) board of directors; AB has no conflict of interest to declare; RA has no conflict of interest to declare.

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

## Bibliografia

1. Tichy EM, Hoffman JM, Tadrous M, et al. National trends in prescription drug expenditures and projections for 2023. *Am J Health Syst Pharm.* 2023;80(14):899-913. [CrossRef PubMed](#)
2. Osservatorio Farmaci (Cergas Bocconi). Report 43. Report annuale per il 2023. [Online](#) (Accessed July 2025)
3. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2023. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
4. Jommi. La valutazione di impatto dei farmaci innovativi in Regione Piemonte. Report finale. Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale. 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
5. Joppi R, Cinconze E, Demattè L, et al. A forecasting model for drug utilization and expenditure integrating a Cellular Automata model with the Budget Impact Analysis approach. Preliminary results. *J Pharm Policy Pract.* 2015;8(S1)(suppl 1):9. [CrossRef](#)
6. Ufficio Parlamentare di Bilancio. Il riparto del fabbisogno sanitario nazionale tra nuovi criteri e attuazioni incomplete. 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
7. AIFA. Monitoraggio della spesa farmaceutica (gennaio-dicembre 2024). Consuntivo. 2024. [Online](#) (Accessed July 2025)
8. Istat. Popolazione residente per sesso, età e stato civile al 1° gennaio 2025. 2025. [Online](#) (Accessed July 2025)
9. Regione Veneto. Decreto del Direttore della direzione farmaceutico, protesica, dispositivi medici n. 9 del 18 marzo 2025. Limiti di costo degli Enti del SSR per l'anno 2025 in materia di acquisto di beni e servizi sanitari in area farmaci, dispositivi medici, assistenza protesica e integrativa. BUR 40 del 28/03/2025. 2025. [Online](#) (Accessed July 2025)
10. Regione Lombardia. DGR 3720 del 30 dicembre 2024 (Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2025) e DGR 3670 del 16 dicembre 2024 (Determinazioni in ordine alla gestione del servizio sanitario e socio sanitario per l'esercizio 2025 – Quadro economico programmatico). [Online](#) (Accessed July 2025)
11. Bortolami A, Marzona I, Stella P, Acciai V, Ladisa V, Medaglia M. C(nn) e uso compassionevole: due approcci per l'early access. Proposte per una migliore gestione. *Glob Reg Health Technol Assess.* 2025;12:158-162. [CrossRef PubMed](#)



# Global & Regional Health Technology Assessment

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

ISSN 2283-5733

ABOUTSCIENCE