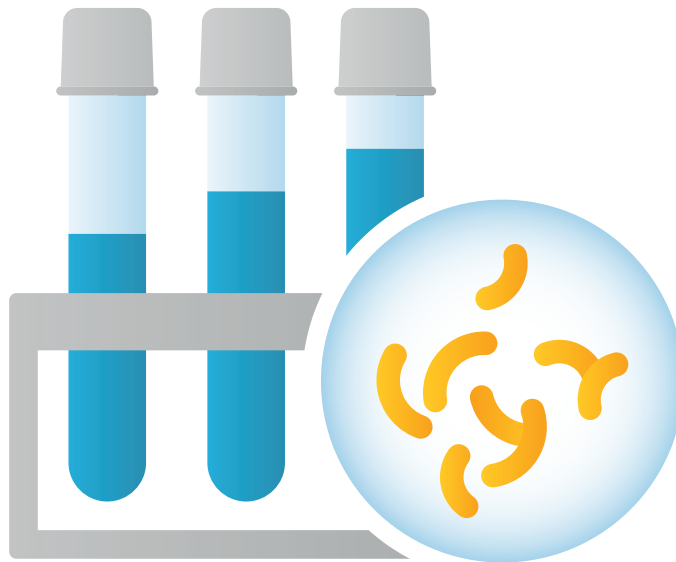


# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Valutazione economica di Quantiferon TB per la rilevazione dell'infezione da *Micobacterium Tuberculosis*: un'analisi per il sistema sanitario italiano





ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

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

#### Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

#### Associate Editors

Davide Croce  
Luca Degli Esposti  
Francesco S. Mennini

#### Project Assistant

M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2022

Volume n. 17 / 2022 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Valutazione economica di Quantiferon TB per la rilevazione dell'infezione da *Micobacterium Tuberculosis*: un'analisi per il sistema sanitario italiano

S. Di Matteo<sup>1</sup> | M.C. Valentino<sup>1</sup> | G.M. Bruno<sup>1</sup> | A. Matteelli<sup>2</sup> | S. Zaffina<sup>3</sup> | R.R. Di Prinzio<sup>3</sup> | A. Santoro<sup>3</sup> | G.L. Colombo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Health Economics & Outcomes Research, Milan, Italy

<sup>2</sup> Clinic of Infectious and Tropical Diseases, University of Brescia and Brescia Spedali Civili General Hospital

<sup>3</sup> Occupational Medicine/Health Technology Assessment Research Unit, Clinical-Technological Innovations Research Area, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

<sup>4</sup> Department of Drug Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

Corresponding author

Prof. Giorgio Lorenzo Colombo. E-mail: giorgio.colombo@unipv.it

## ABSTRACT EN

### BACKGROUND

To estimate the economic impact due to the use of Quantiferon (IGRA) as a screening for health-care care workers (HCW), compared with the standard of care for the diagnosis of tuberculosis infection (TBI), a budget impact analysis (BIA) from the perspective of the Italian National Health Service (INHS) was developed.

### MATERIALS AND METHODS

A budget impact analysis was conducted with Microsoft Excel® to compare the Mantoux test (TST) followed by IGRA if the first was positive for all HCW, vs IGRA alone, according to the sensitivity and specificity of tests. Both scenarios considered the following costs: tests, health visit, treatment of latent tuberculosis infection and active tuberculosis.

### RESULTS

The BIA conducted highlight the economic ad-

## ABSTRACT

### BACKGROUND

Al fine di stimare le conseguenze economiche dovute all'impiego di Quantiferon (IGRA) come test di screening, confrontato con lo standard of care, per la diagnosi dell'infezione tubercolare latente negli operatori sanitari, è stata sviluppata un'analisi di budget impact (BIA) secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

### MATERIALI E METODI

È stata condotta un'analisi di budget impact, con l'impiego di un modello sviluppato in MS Excel®, che ha confrontato Test di Mantoux (TST) seguito da Quantiferon (IGRA) qualora il primo risultasse positivo per tutti gli operatori sanitari vs. il solo (IGRA) per individuare e trattare l'eventuale l'infezione tubercolare latente in funzione della sensibilità e specificità dei test. In entrambi gli scenari sono stati presi in considerazione: i costi dei test, il costo della visita, i costi relativi al

vantage obtainable thanks to IGRA strategy, given the large number of patients and the consequent impact on the health care system. The use of IGRA alone leads to savings for NHS of € 2 per patient, for a total of € 2,250,364, considering 1,404,037 healthcare workers in Italy; the difference in the costs of the tests is largely absorbed by the advantage that can be obtained from the use of IGRA. The analysis underlines, in addition to the economic advantage, the clinical and organizational advantages of IGRA for healthcare services in identifying (and treating) a greater number of infected persons, detecting a higher number of HCW with TBI resulting in a lower risk of developing active tuberculosis. The results were validated by the sensitivity analysis.

#### CONCLUSION

The analysis carried out showed how the use of IGRA as a diagnostic strategy for surveillance of TBI in HCW, could have a saving impact on the optimization of resource consumption for the INHS, representing an effective and safe diagnostic option.

#### KEYWORDS

IGRA, TBI, HCW, budget impact analysis.

trattamento dell'infezione tubercolare latente ed infine i costi relativi al trattamento della tubercolosi attiva.

#### RISULTATI

I risultati dell'analisi di budget impact evidenziano il vantaggio economico ottenibile grazie all'impegno di IGRA che risulta in grado di comportare una riduzione della spesa complessiva. La BIA condotta evidenzia il vantaggio economico ottenibile grazie alla strategia IGRA, visto l'elevato numero di pazienti e il conseguente impatto sul sistema sanitario. Il solo utilizzo dell'IGRA comporta per il SSN un risparmio di 2 € a paziente, per un totale di 2.250.364 €, considerando 1.404.037 operatori sanitari in Italia; la differenza nei costi dei test è in gran parte assorbita dal vantaggio che si può ottenere dall'utilizzo di IGRA. L'analisi sottolinea, oltre al vantaggio economico, i vantaggi clinici e organizzativi di IGRA per i servizi sanitari nell'identificare (e curare) un numero maggiore di pazienti, rilevando un numero maggiore di tubercolosi latenti con un minor rischio di sviluppare tubercolosi attiva. I risultati sono stati convalidati dagli esiti dell'analisi di sensibilità.

#### CONCLUSIONI

L'analisi svolta ha mostrato come l'impiego di Quantiferon (IGRA) come strategia diagnostica per la sorveglianza della tubercolosi latente per gli operatori sanitari, potrebbe avere un impatto di risparmio sull'ottimizzazione del consumo di risorse per il SSN, rappresentando un'opzione diagnostica efficace e sicura.

#### KEYWORDS

IGRA, tubercolosi latente, operatori sanitari, budget impact.

## INTRODUZIONE

La tubercolosi (TB) è una malattia infettiva contagiosa causata da un batterio, il *Mycobacterium tuberculosis* (MT), chiamato anche Bacillo di Koch (dal nome del medico che nel 1882 lo scoprì). Nonostante gli sforzi effettuati per raggiungere l'obiettivo della sua eliminazione, al giorno d'oggi tale patologia rappresenta ancora una delle principali cause di morte nel mondo (solo nel 2017, la malattia ha portato al decesso 1,6 milioni di persone), rappresentando un problema prioritario in ambito di Sanità Pubblica.<sup>1</sup>

Si stima che più di due miliardi di soggetti siano infettati con MT e che il 5–10% di questi sviluppi la malattia attiva nel corso della propria vita. Pertanto, i soggetti con infezione tubercolare latente (ITBL), rappresentando un importante serbatoio per la malattia attiva, costituendo un target prioritario per l'implementazione di strategie preventive che prevedano una precoce individuazione dell'infezione e appropriato trattamento, con l'obiettivo di eliminazione in paesi a bassa incidenza (<10 casi per 100.000 abitanti).<sup>1</sup>

Nel contesto italiano, l'attuale situazione epidemiologica della TB è caratterizzata da:

- » bassa incidenza nella popolazione generale (inferiore a 10 casi ogni 100.000 abitanti);
- » la maggior parte dei casi che si concentra in alcuni gruppi a rischio e in alcune fasce di età popolazione anziana a rischio di riattivazione di infezioni latenti, oltre che nella popolazione straniera.

Nel rapporto "La tubercolosi in Italia" del 2008,<sup>2</sup> emerge come negli ultimi cinquant'anni, nel nostro Paese, il numero di casi/anno di TB notificati al sistema di sorveglianza nazionale sia passato da 12.247 a 4.418. Rispetto all'anno precedente (2007), si osserva una diminuzione del 2,4% dei casi, con un aumento di casi notificati in 6 Regioni (Lombardia, Piemonte, Marche, Puglia, Campania e Molise) e nelle Province Autonome di Bolzano e Trento. Il tasso grezzo di incidenza annuale è passato da 25,26 casi ogni 100 mila abitanti del 1995 a 7,41 casi ogni 100 mila abitanti del 2008, registrando così un de-

cremento pari a circa il 64% del numero dei casi e al 71% ca in termini di incidenza. Infine, il tasso grezzo di mortalità è sceso da 22,5 per 100 mila nel 1955 a 0,7/100 mila nel 2006.<sup>2</sup>

I dati ECDC pubblicati nel 2021 riportano in Italia nel 2019, 3346 casi di TB (tasso di notifica 5,5 per 100 mila (in lieve calo rispetto all'anno precedente, 3912 casi con tasso di notifica 6,5 per 100 mila), di cui 3185 (95,1%) erano nuovi casi (tasso di notifica 5,3 per 100 mila), e 2537 erano casi di TB polmonare. L'età media dei nuovi casi nativi di TB era 52,9 anni, mentre l'età media dei nuovi casi tra stranieri era 37,2, anni. 1882 dei casi di TB era tra stranieri (56,2% dei casi totali). I nuovi casi (non precedentemente trattati) sono risultati essere 2661 (79,5%) di cui 2361 (70,6%) come confermati in laboratorio. Dal 2015 al 2019 in Italia il tasso di notifica di TB è diminuito in media del 2,8% per anno.<sup>3</sup>

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità segnalano che nel 2019, nel nostro Paese, sono stati notificati 4.300 casi di TB, con un tasso di incidenza pari a 7,1 casi per centomila abitanti [95% IC 6,1–8,2].<sup>4</sup>

Nel rapporto annuale pubblicato nel dicembre 2018 su "The Lancet Infectious Diseases", il gruppo collaborativo "Global Burden of Diseases" (GBD) "Tuberculosis Collaborators" sottolinea come vi siano trend in crescita per TB multi-farmaco resistente e mortalità correlata nella popolazione generale. Il rapporto di incidenza è stato calcolato secondo il metodo di Dodd e colleghi, secondo cui rapporti inferiori a 1 indicano valori inferiori rispetto all'atteso, mentre rapporti superiori a 1 indicano valori superiori all'atteso. In particolare, nel 2016 il rapporto di incidenza di TB suscettibile al trattamento farmacologico e multi-farmaco resistente nella popolazione generale in Italia è stato pari a 0,571 e 1,458 rispettivamente, con un tasso nella popolazione HIV positiva di 1,086 e 0,715 rispettivamente. Il tasso di mortalità per TB sensibile al trattamento farmacologico e multi-farmaco resistente nella popolazione generale è stato 0,404 e 1,184, rispettivamente, mentre nella popolazione HIV positiva 0,394 e 0,818, rispettivamente.<sup>5</sup>

Evidenze della letteratura segnalano come il divario

nella gestione dei casi contagiosi di TB abbiano concorso alla trasmissione dell'infezione e malattia sia nella comunità che in particolari ambiti occupazionali, come quello sanitario. In questo scenario, l'International Commission on Occupational Health (ICOH) nel 2018 ha richiesto uno sforzo globale e di sistema, sottolineando la necessità di realizzare strategie mirate a tutela della salute e sicurezza sul lavoro per prevenire la TB in alcune specifiche popolazioni di lavoratori a maggior rischio (es., lavoratori esposti a silice e operatori sanitari).<sup>6,7</sup>

Ad oggi il test di screening per tubercolosi è raccomandato in due diverse modalità: Test di Mantoux (Tubercolin Skin Test o test per Derivato Proteico Purificato) e Test Quantiferon (IGRA). Il test di Mantoux è un test diagnostico che si esegue attraverso un'iniezione intradermica di un derivato proteico purificato della tubercolina nell'avambraccio del paziente. Dopo 48-72 ore, il paziente è rivalutato per la determinazione del risultato del test. L'esame viene considerato positivo quando si evidenzia un rigonfiamento caratteristico con diametro superiore al valore soglia, che può essere di 5, 10 o 15 mm in base al rischio del paziente, negativo quando il diametro è inferiore ai 5 mm. La positività del test, costituendo una misura della risposta immunitaria, riconosce unicamente l'avvenuto contatto in un passato più o meno lontano del paziente con il bacillo della tbc, non dimostra di per sé la presenza di malattia tubercolare attiva.

Un recente progresso nella diagnosi dell'infezione tubercolare è rappresentato dall'avvento dei test a rilascio di interferone-gamma (IGRA), nei quali l'interferone-gamma (IFN- $\gamma$ ) è rilevato in seguito alla stimolazione con antigeni specifici per *Mycobacterium tuberculosis*. I test al momento disponibili sono il QuantiFERON-TB Gold, il QuantiFERON-TB Gold InTUBE (QFT-IT) e il T-SPOT.TB. I test QuantiFERON si basano sugli antigeni CFP-10, ESAT-6 e TB 7.7 (quest'ultimo solo nella versione In-Tube) utilizzando la metodica ELISA. Il test T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) si avvale invece della tecnica ELISPOT per valutare la risposta agli antigeni CFP10 e ESAT-6.<sup>8</sup>

Il test LIAISON® QuantiFERON®-TB Gold Plus è un test

diagnostico in vitro per la rilevazione dell'interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) nel plasma umano mediante il test immunologico a chemiluminescenza (CLIA) utilizzando LIAISON® XL Analyze. QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) è un test diagnostico in vitro che utilizza un cocktail di peptidi che simula le proteine ESAT-6 e CFP-10 per stimolare le cellule nel sangue intero eparinizzato. Il rilevamento dell'interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mediante test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) viene utilizzato per identificare le risposte in vitro a questi antigeni peptidici associati all'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

Il test IGRA è un esame diagnostico che viene svolto dopo un prelievo di sangue mirato alla rilevazione dell'Interferone Gamma mediante dosaggio immunoenzimatico. Identifica la risposta associata all'infezione da *Mycobacterium Tuberculosis*, senza interferire con i micobatteri non tubercolari o con il vaccino BCG (Bacillo di Calmette-Guérin).

In considerazione di questi aspetti e al fine di valutare i possibili benefici clinici e organizzativi ed economici ottenibili dall'impiego di IGRA nei pazienti con sospetto di tubercolosi latente, è stata condotta un'analisi farmaco-economica come supporto per i clinici, durante i processi decisionali di trattamento, per i payers e decisori sanitari al fine di identificare, misurare e comparare i costi e i risultati associati alle strategie preventive in analisi. Lo screening e il trattamento delle popolazioni esposte dovrebbero essere garantiti e gestiti efficacemente per avere il massimo impatto utilizzando le risorse disponibili. Nello specifico, al fine di stimare le conseguenze economiche utilizzando una strategia singola (IGRA) o doppia (TST seguito da IGRA qualora il primo risultato positivo) è stata sviluppata un'analisi di impatto sul budget secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

## MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego di due differenti strategie di screening per l'infezione tubercolare latente è stata condotta un'analisi di impatto sul budget con l'ausilio di un albero

decisionale sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).<sup>9</sup> L'albero decisionale è stato utilizzato per rappresentare i percorsi associati allo screening dell'infezione tubercolare latente ed è stato riadattato al panorama italiano dal modello di Pooran et al.<sup>10</sup> Il presente studio confronta due differenti scenari di screening:

- » TST seguito IGRA qualora TST risultasse positivo e
- » IGRA da solo.

La costruzione dell'albero decisionale e l'analisi sono state eseguite utilizzando Microsoft Excel® 2003 (Microsoft, USA). L'albero decisionale è mostrato in Figura 1; la prospettiva adottata per l'analisi è stata quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

### DISEGNO DELLO STUDIO

Il modello decisionale ha come obiettivo quello di valutare le conseguenze economiche dell'impiego delle due diverse strategie di screening per ITBL in una coorte di pazienti ad alto rischio quali gli operatori sanitari. Nella seguente rappresentazione grafica è mostrato il

percorso del paziente che effettua TST seguito da IGRA qualora TST risulti positivo.

### POPOLAZIONE TARGET

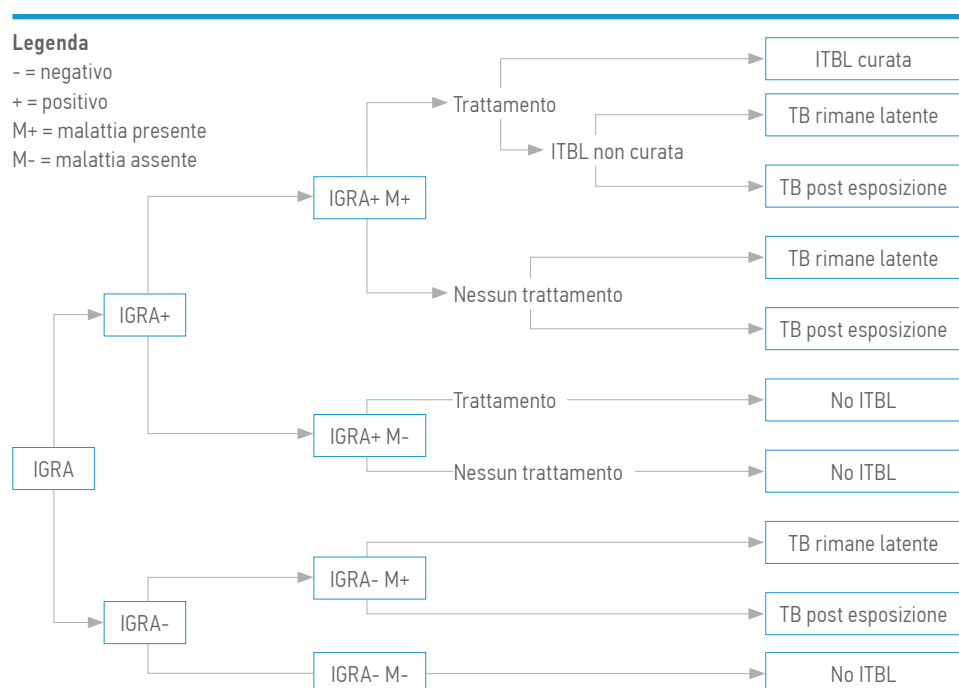
Gli operatori sanitari in Italia sono stati quantificati pari a 1,404,037 come da dati ISTAT,<sup>11</sup> non essendo disponibili dati di prevalenza per l'infezione tubercolare latente negli operatori sanitari, è stata impostata un'ipotesi di prevalenza del 5% nella popolazione in analisi, percentuale sottoposta successivamente ad analisi di sensibilità per una sua validazione.

### INPUT DEL MODELLO

Nel modello di simulazione vengono prese in considerazione le seguenti voci di costo unitario: costo dei test, visita, costo dei farmaci della tubercolosi latente e relative percentuali, trattamento della tubercolosi attiva ed eventi avversi.

Nella presente analisi il costo del test IGRA è stato valorizzato pari a 38 €, un importo basato sul prezzo medio di cessione. Il costo di TST è stato invece valorizzato pari a 2,3 € considerando il prezzo medio di acquisto.<sup>12</sup>

**FIGURA 1**  
Disegno dello studio



La visita è stata valorizzata pari a 20,66 € come da Tariffario Nomenclatore della specialistica, codice 89.7.<sup>13</sup>

Il modello di valutazione economica tiene conto che per l'esecuzione di TST sono necessarie due visite, una per l'intradermoreazione e una a distanza di 48/72 ore per la lettura dei risultati; mentre per il test IGRA è stata conteggiata una sola visita durante cui viene effettuato il prelievo. Da sottolineare inoltre, nel caso degli operatori sanitari il tool prevede la possibilità di effettuare il prelievo contestualmente ad altri controlli a cui gli operatori sanitari sono sottoposti regolarmente, senza quindi la necessità di conteggiare la visita ulteriore, rispecchiando ciò che accade nella reale pratica clinica.

Per quanto riguarda il trattamento della tubercolosi attiva si è fatto riferimento al valore proposto nello studio di Di Bella et al che risulta essere pari a 8.782 €.<sup>14</sup>

Per i farmaci relativi al trattamento della tubercolosi latente (isoniazide, rifampicina e la combinazione di questi due) sono state tratte dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) le informazioni relative al dosaggio e alla posologia mentre per quanto riguarda il prezzo dei farmaci si è fatto riferimento a Farmadati.<sup>15</sup> Al fine di valorizzare il trattamento previsto per ITBL è stato coinvolto nello studio un KOL che ha fornito una expert opinion ad integrazione di quanto previsto dallo studio di Cartabellotta et al 2016<sup>16</sup> quantificando un costo medio per il trattamento pari a 177.08 €.

Il modello proposto permette di personalizzare la percentuale dei pazienti che torna per effettuare la visita di controllo del TST, che nella presente analisi è stata considerata pari al 90% per rappresentare quanto accade nella pratica clinica. Sono inoltre, presenti come dati di input sensibilità e specificità di test, le percentuali di inizio del trattamento, la percentuale di sviluppo di eventi avversi legati al trattamento, le percentuali delle tubercolosi latenti curate e tubercolosi attive (Tabella 1).

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Al fine di esplorare l'incertezza dei parametri di input inseriti e testare la robustezza del modello e dei relativi

**TABELLA 1**

Input di efficacia del modello farmaco-economico<sup>10</sup>

Input	%
TST tasso di ritorno	90
TST sensibilità	85
TST specificità	80
IGRA sensibilità	95
IGRA specificità	98
Inizio del trattamento	80
Sviluppo Eventi Avversi	1,5
ITBL curata	65
TB post esposizione	3

risultati, è stata condotta un'analisi di sensibilità deterministica univariata. L'analisi ha previsto la variazione dei principali dati di input adottati nel modello per la definizione del caso base di  $\pm 20\%$ . quali: prevalenza, costo dei test, altri costi, TST tasso di ritorno, sensibilità e specificità di entrambi i test oggetto dell'analisi, secondo giorno: visita "contestuale" TST/IGRA, IGRA compreso nel prelievo di routine.

## RISULTATI

Il modello ha confrontato l'impiego di due differenti strategie diagnostiche nell'ambito della sorveglianza sanitaria della tubercolosi per gli operatori sanitari. L'analisi condotta verrà di seguito presentata tramite due differenti scenari di simulazione, uno scenario base e uno ideale.

Lo scenario base confronta IGRA con TST seguito da IGRA qualora il primo risultasse positivo, mentre nello scenario ideale la strategia IGRA viene confrontata con TST seguito da TST e successivamente IGRA come test di controllo qualora TST risultasse positivo.

Il nostro approccio di simulazione, ricalcando quanto accade nella pratica clinica, ha previsto la possibilità di effettuare il test IGRA, come test di controllo qualora TST risultasse positivo, contestualmente alla visita per la lettura del TST. La presente analisi ha previsto questa possibilità per il 50% dei TST positivi.

Inoltre, il test IGRA sempre con riferimento alla reale



pratica clinica viene spesso incluso negli esami di routine a cui sono sottoposti periodicamente gli operatori sanitari; pertanto, è stato inserito nel presente modello di valutazione economica che solo il 50% degli operatori sanitari debbano fare una visita ad hoc per effettuare il test IGRA.

### RISULTATI - SCENARIO BASE

Lo scenario base ha previsto il confronto tra la strategia IGRA vs TST seguito da IGRA qualora il primo risultasse positivo. I risultati dell'analisi di budget impact condotta hanno mostrato come il solo utilizzo di IGRA, come strategia diagnostica per la sorveglianza sanitaria dell'ITBL degli operatori sanitari, possa comportare per il SSN un risparmio pari a 2 € a paziente rispetto all'utilizzo della strategia combinata TST seguito da IGRA (Tabella 2).

### RISULTATI - SCENARIO IDEALE

È stata inoltre sviluppata una seconda analisi per descrivere ciò che accadrebbe in una realtà virtuosa confrontando la strategia IGRA vs TST seguito da TST e da IGRA qualora TST risultasse positivo.

In questo secondo scenario il risparmio per il SSN passerebbe a 7 € a paziente qualora si utilizzasse la strategia diagnostica con IGRA a fronte di un minor numero di visite e di test effettuati (Tabella 3).

L'analisi di impatto sul budget evidenzia il vantaggio economico ottenibile grazie alla strategia IGRA, visto

l'elevato numero di pazienti e il conseguente impatto sul sistema sanitario. Infatti, tenendo conto del numero totale di operatori sanitari pari a 1.404.037, i risultati dell'analisi di budget impact evidenziano il vantaggio economico ottenibile grazie all'impegno di IGRA che risulta in grado di comportare una riduzione della spesa complessiva di 2.250.364 € nello scenario base fino a 10.298.500 € nello scenario ideale.

Dall'analisi condotta emerge quindi come la differenza nei costi dei test risulta essere in gran parte assorbita dal vantaggio che si può ottenere grazie all'utilizzo del solo IGRA come strategia diagnostica. I risultati segnalano la sostenibilità della strategia IGRA, che comporta importanti possibilità di risparmio per la struttura sanitaria, liberazione di risorse e miglioramento del percorso di gestione dell'operatore sanitario in termini di minor visite e minori test effettuati.

Inoltre, grazie al modello proposto oltre al vantaggio economico è stato possibile mettere in luce, i vantaggi clinici e organizzativi di IGRA per i servizi sanitari nell'identificare (e curare) un numero maggiore di pazienti, rilevando un numero maggiore di tubercolosi latenti con un minor rischio di sviluppo della tubercolosi attiva (Tabella 4).

### RISULTATI ANALISI DI SENSIBILITÀ

La robustezza dei risultati dello studio è stata dimostrata dagli esiti dell'analisi di sensibilità condotta. Nella maggior parte degli scenari univariati proposti,

**TABELLA 2**

Risultati dell'analisi di budget impact scenario base

	TST/IGRA	IGRA	Delta	TST/IGRA (€)	IGRA (€)	Delta (€)
Visite	2.814.567	702.019	-2.112.548	58.148.968	14.503.702	-43.645.266
Test	1.697.832	1.404.037	-293.795	14.099.690	51.949.369	37.849.679
TB latente	42.580	34.634	-7.946	0	0	0
TB Post esposizione	1.092	888	-204	9.588.159	7.798.885	-1.789.274
Eventi Avversi	681	1.139	458	22.798	38.134	15.336
Trattamenti	44.657	74.695	30.038	7.907.884	13.227.047	5.319.163
Costo TOTALE				89.767.500	87.517.136	-2.250.364
Costo TOTALE per paziente				64	62	-2

**TABELLA 3**

Risultati dell'analisi di budget impact scenario ideale

	TST/(TST-IGRA)	IGRA	Delta	TST/(TST-IGRA)	IGRA (€)	Delta (€)
Visite	3.025.498	702.019	-2.323.479	62.506.786	2.755.703	-59.751.083
Test	1.404.037	70.202	378.686	17.402.143	51.949.369	34.547.226
TB latente	39.596	34.634	-4.962	0	0	0
TB Post esposizione	1.015	888	-127	8.916.229	7.798.885	-1.117.344
Eventi Avversi	772	1.139	367	25.845	38.134	12.289
Trattamenti	50.624	74.695	24.071	8.964.631	13.227.047	4.262.416
Costo TOTALE				97.815.636	87.517.136	-10.298.500
Costo TOTALE per paziente				70	63	-7

**TABELLA 4**

Confronto esiti clinici delle due strategie diagnostiche

	TST/IGRA	TST/(TST-IGRA)	IGRA	IGRA vs TST/IGRA	IGRA vs TST/(TST-IGRA)
No TB latente	1.333.835	1.333.835	1.333.835	-	-
TB latente curata	26.530	29.590	34.680	8.150	5.089
TB latente	42.580	39.596	34.634	-7.946	-4.962
TB attiva	1.091,8	1.015,3	888,1	-203,7	-127,2
Eventi Avversi	681,0	772,0	1.139,1	458	367
TOTALE	1.404.037	1.404.037	1.404.037	-	-

infatti, è stato confermato il risultato registrato per il caso base, e la possibilità di ottenere risparmi dall'utilizzo di IGRA come strategia diagnostica rispetto all'uso combinato di TST seguito da TST/IGRA. Nello specifico tali scenari sono stati sviluppati per valutare gli effetti di una variazione del  $\pm 20\%$  rispetto ai principali parametri di input dello studio.

Nelle Figure 2 e 3 vengono rappresentati i risultati delle analisi di sensibilità condotte per entrambi gli scenari di simulazione. Le analisi hanno considerato come indicatore di riferimento, rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti nei vari scenari di simulazione, il valore di costo differenziale per paziente fra la due differenti strategie diagnostiche.

Le variabili driver dell'analisi sono risultate essere il costo dei test, la specificità di TST e la possibilità per gli operatori sanitari di effettuare il test IGRA durante il prelievo di routine.

## DISCUSSIONE

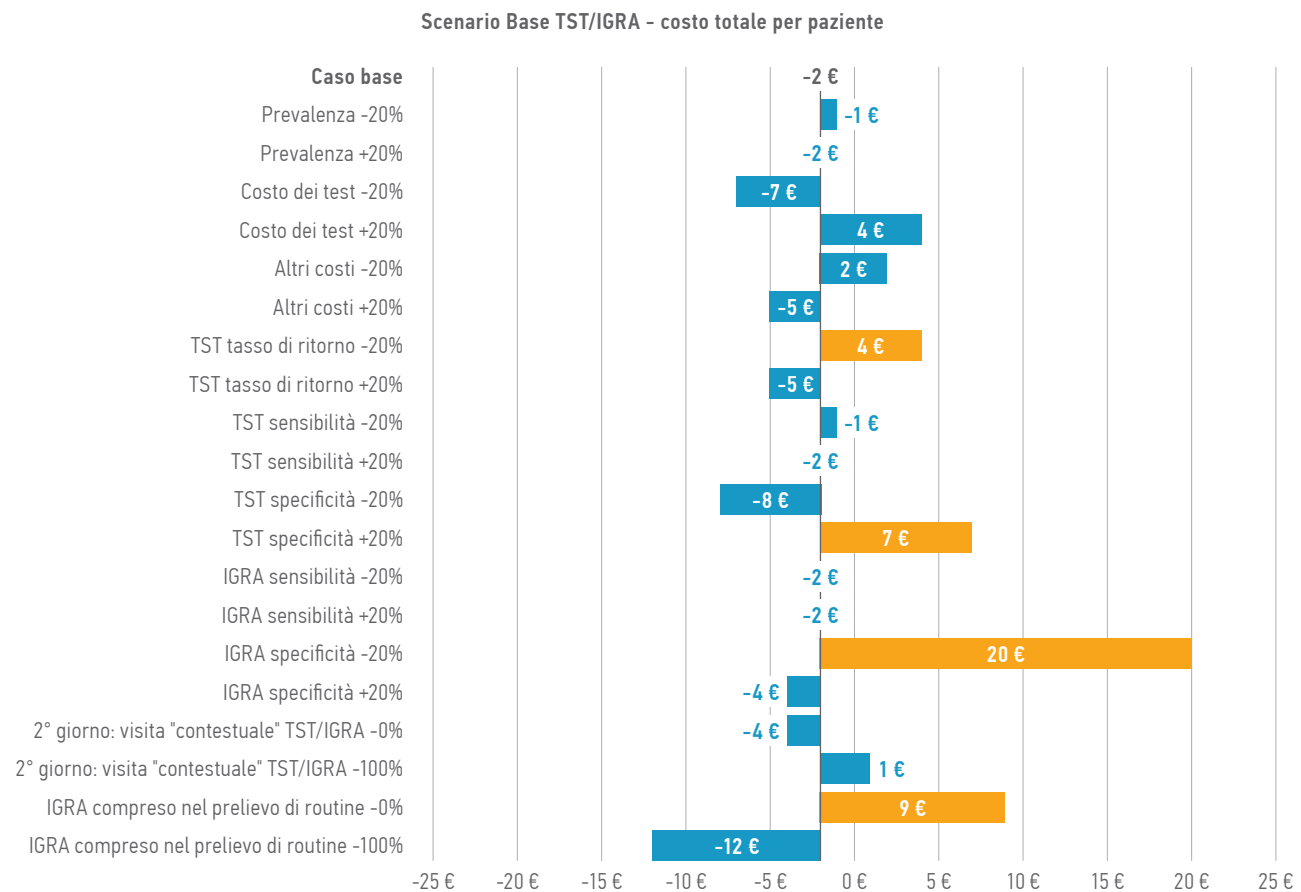
La presente analisi si è proposta di valutare l'impatto economico dell'impiego di IGRA come strategia diagnostica confrontato con lo standard of care nell'ambito della sorveglianza sanitaria degli operatori sanitari (OS) considerando la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Gli OS rappresentano un'importante categoria di persone esposte al rischio di contrarre l'ITBL e la TB attiva. La sorveglianza sanitaria degli OS è di importanza critica nel monitoraggio e nella valutazione di ogni programma mondiale di controllo dell'infezione tubercolare.<sup>17</sup>

Il trattamento dell'ITBL negli operatori sanitari ed il provvedimento di "informare ed allertare" costituiscono senza dubbio un beneficio individuale e di salute pubblica per i casi di TB evitati anche per l'eventuale rara, ma ben conosciuta per gravi avvenimenti recenti, trasmissione inversa del contagio dall'OS ai pazienti.<sup>18</sup>

**FIGURA 2**

Risultati dell'analisi di sensibilità scenario base



Infatti, non bisogna dimenticare che l'operatore sanitario può contrarre una malattia contagiosa anche al di fuori del luogo di lavoro e rappresentare di conseguenza una fonte di contagio per i colleghi e soprattutto per i pazienti che sono maggiormente suscettibili a forme più gravi di infezione per la presenza di patologie concomitanti. Pertanto, una valutazione delle condizioni di salute degli operatori sanitari e dei soggetti ad essi equiparati risulta importante ai fini dell'individuazione e della realizzazione delle più efficaci strategie di prevenzione e controllo compresa la corretta applicazione delle misure di profilassi.

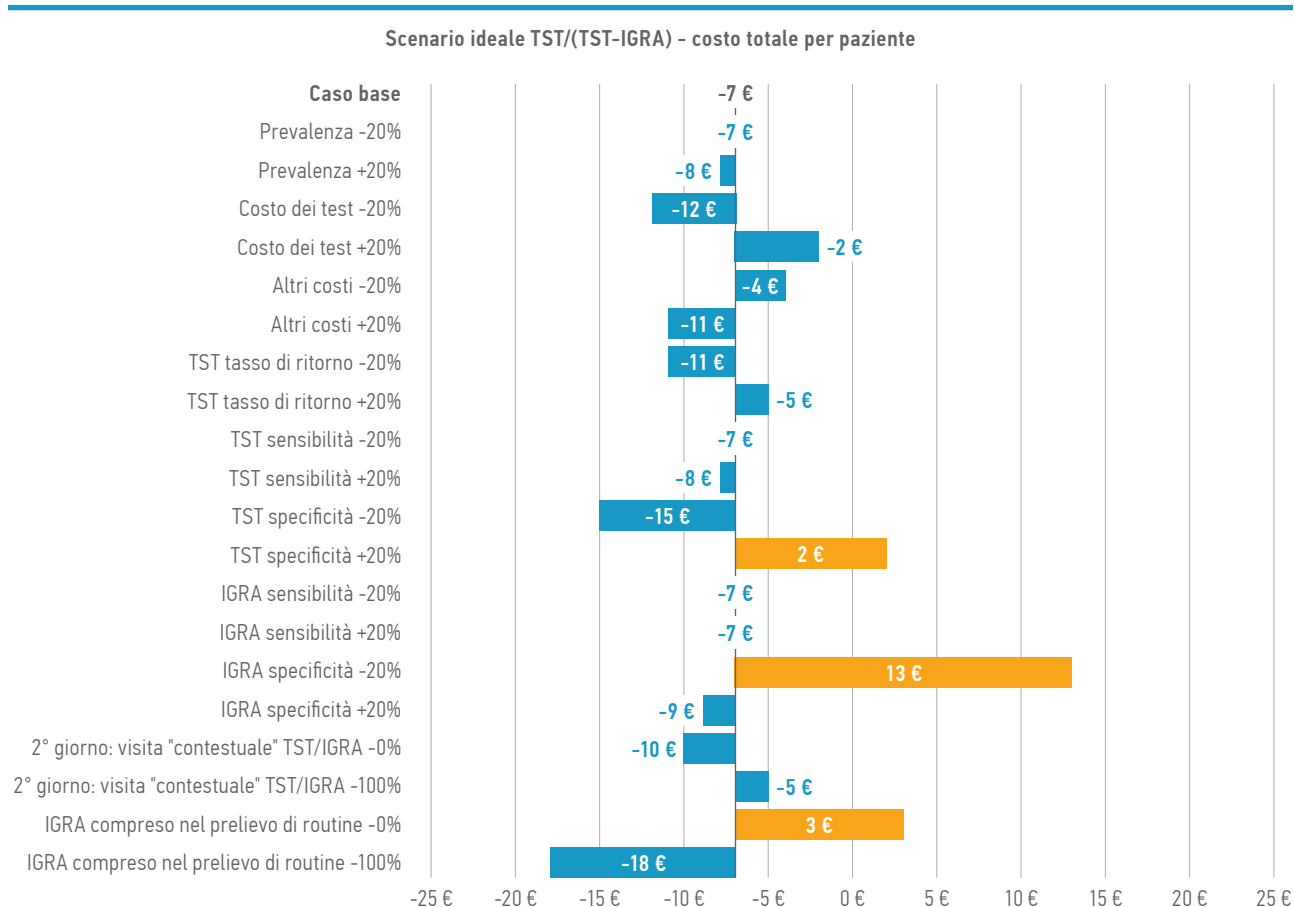
Secondo le linee guida del ministero della salute 2009 la procedura raccomandata era basata sul TST e la procedura poteva essere integrata utilizzando IGRA come conferma della positività del TST. L'esecuzione di tali test è obbligatoria per il lavoratore (art. 20 del decreto

legislativo 81/2008 e successive modificazioni ed integrazioni) e la mancata esecuzione (o lettura) comporta la sospensione del giudizio di idoneità.<sup>19</sup>

Come emerso dalle Linee Guida della Società Italiana di Medicina del Lavoro (2021) Negli specifici ambiti di applicazione della Medicina del Lavoro, in popolazioni lavorative in contesti a bassa incidenza di tubercolosi, i due test risultano essere di accuratezza analoga. Per lavoratori con pregressa vaccinazione BCG o provenienti da aree ad elevata incidenza di TB, potrebbe essere preferibile l'utilizzo di test IGRA che ha dimostrato sensibilità comparabile a TST ma con una specificità superiore. La maggiore accuratezza del test IGRA in popolazioni vaccinate con BCG o provenienti da aree endemiche per micobatteriosi, anche con strategia seriale, può rappresentare una scelta appropriata se il costo maggiore di tale metodica viene considerato al netto del risparmio di

**FIGURA 3**

Risultati dell'analisi di sensibilità scenario ideale



risorse in termini di radiografie di controllo, visite infettivologiche, chemioprolassi che sarebbero state indicate sulla base della sola positività al test TST.<sup>20</sup>

Secondo quanto precedentemente esposto e come emerso dalla letteratura, tra i lavoratori considerati a maggior rischio per ITBL e TB figurano gli operatori sanitari. Diversi studi hanno riportato negli anni vari tassi di incidenza e prevalenza di ITBL e TB in questa categoria. In ambiente sanitario, l'esposizione potenziale o deliberata ad agenti biologici rappresenta uno dei principali rischi occupazionali presenti. L'esposizione frequente, nonché l'esecuzione di determinate procedure in ambito assistenziale, a pazienti affetti da malattia tubercolare contagiosa, unitamente alla manipolazione di materiale biologico contaminato con MT, costituiscono condizioni per cui gli operatori sanitari sono da considerare a maggior rischio di contrarre ITBL rispetto alla popolazione

generale. In Paesi occidentali a bassa incidenza di TB quali l'Italia, la quasi totalità dei casi di malattia attiva viene diagnosticata/notificata nell'ambito di strutture sanitarie ospedaliere e, pertanto, gli operatori sanitari in questi contesti lavorativi sono potenzialmente esposti a un rischio professionale d'infezione tubercolare. Sulla base delle principali LG prodotte a livello internazionale e dell'evidenza scientifica presente in letteratura, è parere del GdL che sia necessario implementare programmi di monitoraggio sistematico dell'ITBL nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria con diverse modalità in ambito di visita medica preventiva e periodica in base alla valutazione del rischio tubercolare nelle sue diverse variabili (contesto epidemiologico comunitario di TB; contesto epidemiologico di TB per area e struttura lavorativa; esposizione per tipo di attività/procedura svolta; condizioni di rischio individuale).<sup>20</sup>

Il presente studio appare in linea con la letteratura internazionale poiché gli studi disponibili forniscono prove evidenti a sostegno dell'uso degli IGRA nello screening di gruppi ad alto rischio, come operatori sanitari, immigrati da paesi ad alta incidenza e contatti stretti. In generale, il maggior costo unitario di IGRA rispetto a quello del TST è compensato da risparmi sui costi attraverso prestazioni più mirate.<sup>21</sup>

Le più recenti tecnologie sanitarie comportano spesso nuovi costi, che richiedono studi sull'efficacia dei costi prima di essere incorporate nel sistema sanitario. La loro attuazione è giustificata se l'efficacia supera i costi più elevati. I test IGRA hanno sostituito o sono stati aggiunti al TST nei paesi sviluppati, perché risultano essere più specifici oltre al vantaggio economico.<sup>22-32</sup>

I risultati di questo lavoro confermano che oltre ai vantaggi clinici potenzialmente ottenibili grazie all'utilizzo di Quantiferon, che risulta essere più sicuro, non invasivo in quanto non prevede la somministrazione di tubercolina; richiede un singolo prelievo di sangue intero e non necessita che il paziente ritorni per l'interpretazione del test. Inoltre, ulteriore caratteristica positiva del test è la standardizzazione e l'obiettività della procedura, senza distorsioni soggettive dovute alla tecnica di iniezione e alla lettura della reazione cutanea, il test prevede un controllo negativo e positivo, riducendo così il rischio di errore e può essere ripetuto senza il rischio di incorrere nell'effetto booster.

La presente analisi ha mostrato come, dal punto di vista economico, l'impiego di Quantiferon risulti cost-saving, comportando risparmi per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. I risultati dell'analisi di sensibilità condotta hanno testato la robustezza dei dati di input inseriti e delle assunzioni effettuate, confermando i risultati generati per il caso base. Pertanto, un crescente impiego di Quantiferon come strategia diagnostica per la tubercolosi latente nell'ambito della sorveglianza sanitaria degli operatori sanitari potrebbe quindi esercitare un impatto positivo sull'ottimizzazione dei consumi delle risorse per il SSN, rappresentando un'opzione diagnostica efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa. Va infine riportato che il prezzo del test essendo sottoposto a dinamiche di gara tenderà in prospettiva a diminuire, aumentando i risparmi sopra evidenziati.

Sulla base dei risultati ottenuti dall'analisi e delle considerazioni sviluppate, sarebbe auspicabile poter riscontrare i benefici in termini di efficacia, sicurezza e risparmi a lungo termine in future analisi condotte su real-world data impiegando anche dati amministrativi.

## DISCLOSURE

La presente analisi è stata sviluppata con il contributo economico incondizionato di DiaSorin S.p.A.

La validazione del modello farmacoeconomico è stata supportata da un Grant del Ministero della Salute (Cod. CO-2016-02364534).

## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva; 2020.
- Ministero della Salute – Ufficio V Malattie infettive, Direzione generale della prevenzione sanitaria, Istituto Superiore di Sanità, Agenzia sanitaria e sociale della Regione Emilia-Romagna. *La tubercolosi in Italia - anno 2008*.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e OMS-Europa. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe*. 2021. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2021.pdf>
- World Health Organization. *Tuberculosis profile: Italy*. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22IT%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22IT%22)
- GBD Tuberculosis Collaborators. *Global, regional, and national burden of tuberculosis, 1990-2016: results from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2016 Study*. *Lancet Infect Dis*. 2018 Dec;18(12):1329-1349.
- International Commission on Occupational Health (ICOH). *Occup Environ Med* 2018;0:1–2. doi:10.1136/oemed-2018-10531
- International Commission on Occupational Health (ICOH). *Preventing TB among Health Workers through Strengthening Occupational Safety and Health Systems and Services*. April 28, 2018.
- Guglielmetti L, et al. *Sensibilità diagnostica di QuantiFERON-TB Gold In-Tube e test cutaneo alla tubercolina nella tubercolosi attiva: influenza dell'immunocompromissione e dell'estensione radiologica della malattia [Diagnostic sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test in active tuberculosis: influence of immunocompromission and radiological extent of disease]*. *Infez Med*. 2012 Mar;20(1):16-24. Italian. PMID: 22475656.
- Husereau D, et al. *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 Mar-Apr;16(2):231-50.
- Pooran A, et al. *Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis*. *BMC Pulm Med*. 2010 Feb 22;10:7.
- Dati ISTAT 2022. [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_PERS\\_SANIT](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_PERS_SANIT)
- <https://www.asst-mantova.it/documenti/338413/5738339/determina+596+27122017+PDFA.pdf/a75abcf7-a092-c01b-edf5-6c738d9ebd35>
- Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. 2013 Allegato 3 Ministero della Salute - Direzione generale della programmazione sanitaria. Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE. Serie generale - n. 23.
- Di Bella S, et al. *Tuberculosis screening in outpatient healthcare workers: lessons from a high-income, low TB burden country*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Sep 1;23(9):1024-1028.
- Software Tunnel® della Banca Dati Farmadati Italia®
- Cartabellotta A, et al. *Linee guida per la diagnosi, terapia, prevenzione e controllo della tubercolosi*. *Evidence* 2016;8(4): e1000140.
- TDR, World Health Organization. *Priorities for tuberculosis research*. 2013.
- Latent Tuberculosis Infection: a guide for Primary Health Care Providers*. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta, Georgia, 2010.
- Ministero Della Salute. *Prevenzione Della Tubercolosi Negli Operatori Sanitari e Soggetti ad Essi Equiparati*. Accordo Conferenza Stato Regioni, Febbraio 2013. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_publicazioni\\_1901\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_1901_allegato.pdf)
- <https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/09/LG-401-SIML.pdf>

21. Nienhaus A, et al. *Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies*. BMC Health Services Research 2011, 1:247. <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/247>
22. Burgos JL, et al. *Targeted screening and treatment for latent tuberculosis infection using QuantiFERON-TB Gold is cost-effective in Mexico*. Int J Tuberc Lung Dis. 2009 Aug;13(8):962-8.
23. de Perio MA, et al. *Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers*. Arch Intern Med. 2009 Jan 26;169(2):179-87.
24. Deuffic-Burban S, et al. *Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection*. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Apr;14(4):471-81.
25. Diel R, et al. *Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany*. Chest. 2007 May;131(5):1424-34.
26. Diel R, et al. *Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis*. Eur Respir J. 2007 Aug;30(2):321-32.
27. Hardy AB, et al. *Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries*. Thorax. 2010 Feb;65(2):178-80.
28. Kowada A, et al. *Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan*. Mol Diagn Ther. 2008;12(4):235-51.
29. Linas BP, et al. *Priorities for screening and treatment of latent tuberculosis infection in the United States*. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1;184(5):590-601.
30. Marra F, et al. *Cost-effectiveness of a new interferon-based blood assay, QuantiFERON-TB Gold, in screening tuberculosis contacts*. Int J Tuberc Lung Dis. 2008 Dec;12(12):1414-24.
31. Oxlade O, et al. *Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Jan;11(1):16-26.
32. Pareek M, et al. *Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis*. Lancet Infect Dis. 2011 Jun;11(6):435-44.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)