

VOL 18 / ANNO 2023 / PAG 49-60

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Il costo ombra dei farmaci corticosteroidi nei pazienti con colite ulcerosa in Italia: un'analisi di impatto sul budget



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



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

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

© S.A.V.E. S.r.l. 2023

Volume n. 18/2023Alla 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

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.

Il costo ombra dei farmaci corticosteroidi nei pazienti con colite ulcerosa in Italia: un'analisi di impatto sul budget

G.L. Colombo¹ | S. Di Matteo² | C. Martinotti² | A. Ciccarone² | A. Armuzzi³ | E. Visentin⁴ | G.M. Bruno¹

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italy

²S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano, Italy

³IBD Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, 20089 Rozzano, Milano, Italy

⁴Galapagos Biopharma Italy S.r.l., Milano, Italy

Autore per la corrispondenza

Giacomo Matteo Bruno. E-mail: giacomomatteo.bruno@unipv.it

Running Title

Shadow cost of corticosteroid drugs in patients with ulcerative colitis in Italy: a budget impact analysis

ABSTRACT EN

BACKGROUND

Prolonged exposure to oral corticosteroids (OCS) in the treatment of ulcerative colitis (UC) patients is associated with safety concerns with a heavy impact on healthcare costs and quality of life. This analysis aims to assess pharmaco-economic consequences of OCS-related adverse events in UC patients and evaluate the potential economic impact of its reduction.

METHODS

A budget impact analysis was conducted from Italian National Healthcare Service perspective with an estimated 52% OCS use. Three treatment groups were defined by OCS time-span use: <3 months, 3-6 months, >6 months. Annual cost per patient related to adverse events occurrence was calculated. This cost was associated with the target population estimated for each year. Results were expressed at 3, 5 and 10 years. A sensitivity

ABSTRACT

BACKGROUND

Una prolungata esposizione a corticosteroidi orali (OCS) nei pazienti con colite ulcerosa (CU) è associata a importanti eventi avversi (EA) impattanti sui costi sanitari e sulla qualità della vita. La presente analisi ha valutato le conseguenze farmaco-economiche degli EA da OCS nei pazienti con CU, nonché il potenziale risparmio connesso alla riduzione del loro impiego.

METODI

È stata condotta un'analisi di impatto sul budget secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale, considerando un impiego di OCS del 52%. Sono stati definiti tre gruppi in base alla durata del trattamento in mesi: <3, 3-6, >6. È stato calcolato il costo annuale per paziente legato all'insorgenza di EA ed applicato alla popolazione target stimata. I risultati sono stati espressi a 3, 5 e 10 anni. L'impatto economico della riduzione

analysis was carried out by changing main input data by $\pm 20\%$. Alternative scenarios were developed assessing the economic impact of reducing corticosteroid use to 40%, 30% and 20%.

RESULTS

The UC Italian population treated with OCS was estimated to increase from 66,034 to 92,423 in 10 years, with no change in the treatment. The impact of a 52% OCS treatment prevalence was estimated to be equal to 502 million euros at 3 years, 874 million euros at 5 years and 1.9 billion euros at 10 years. A 40% use of OCS could lead to savings equal to 115 million euros at 3 years, 202 million euros at 5 years, and 444 million euros at 10 years. A 30% use could save 213 million euros at 3 years, 370 million euros at 5 years, and 815 million euros at 10 years. Finally, a 20% use could save 309 million euros at 3 years, 538 million euros at 5 years, and 1.2 billion euros at 10 years.

CONCLUSION

This study highlighted the OCS-related adverse events impact on healthcare costs and potential benefits associated to their reduction in favor of more innovative treatments.

KEYWORDS

Ulcerative colitis, corticosteroid, adverse events, budget impact analysis.

ne dell'uso di corticosteroidi al 40%, 30% e 20% è stato stimato in scenari alternativi.

RISULTATI

La popolazione italiana affetta da CU trattata con OCS è stimata in aumento da 66.034 a 92.423 in 10 anni, in assenza di modifica del trattamento. L'impatto di una prevalenza di impiego di OCS del 52% è stato stimato pari a 502 milioni di euro a 3 anni, 874 milioni di euro a 5 anni e 1,9 miliardi di euro a 10 anni. Un utilizzo del 40% degli OCS potrebbe comportare risparmi di 115 milioni di euro a 3 anni, 202 milioni di euro a 5 anni e 444 milioni di euro a 10 anni. Un utilizzo del 30% potrebbe consentire di risparmiare 213 milioni di euro a 3 anni, 370 milioni di euro a 5 anni e 815 milioni di euro a 10 anni. Infine, un utilizzo del 20% potrebbe consentire di risparmiare rispettivamente 309 milioni di euro, 538 milioni di euro e 1,2 miliardi di euro a 3, 5 e 10 anni.

CONCLUSIONE

Questo studio ha evidenziato l'impatto sui costi sanitari degli EA correlati agli OCS e i potenziali benefici di una riduzione di impiego a favore di trattamenti più innovativi.

PAROLE CHIAVE

Colite ulcerosa, corticosteroidi, eventi avversi, analisi di impatto sul budget.

INTRODUZIONE

La colite ulcerosa (CU) è una patologia infiammatoria cronica che coinvolge la mucosa e sottomucosa del colon, determinando erosione ed ulcerazioni che si manifestano clinicamente in forma di diarrea mucoemattica ed urgenza defecatoria. La diagnosi della patologia avviene in seguito a colonscopia con biopsie e il paziente è generalmente preso in carico da un medico specialista gastroenterologo.¹⁻⁴ La CU rientra, insieme alla malattia di Crohn (CD, *Crohn's Disease*), fra le malattie infiammatorie intestinali (MICI o IBDs, *inflammatory bowel diseases*), patologie ad eziologia solo parzialmente conosciuta.⁵

Il decorso della CU è caratterizzato dall'alternanza tra fasi di riacutizzazione e fasi di remissione dei sintomi, legate all'attività patologica e ad eventuali modifiche terapeutiche.^{1,6}

Dal momento che, come per tutte le IBD, la CU è una patologia cronica senza, ad oggi, trattamenti risolutivi, essa necessita di una precoce presa in carico, trattamento e controllo a vita, contemplando anche, sulla base della gravità delle riacutizzazioni, possibili ospedalizzazioni ed interventi chirurgici. Ne deriva quanto l'impatto (*burden*) della patologia, inteso in termini economici e sociali, risulti elevato per i pazienti e per coloro che se ne prendono cura (*caregiver*). Infatti, le manifestazioni cliniche possono andare ben oltre il coinvolgimento dell'intestino, raggiungendo anche una dimensione dermatologica, oculistica, epatologica, reumatologica ed oncologica.²

I dati epidemiologici evidenziano una maggiore diffusione delle IBD nei Paesi occidentali, quindi in Nord America, Europa e Australia, ove incidenza e prevalenza sono in costante aumento. Per quanto concerne l'Italia, a fronte di circa 250.000 individui affetti da IBD, si stima un'incidenza di 10-15 casi/100.000 abitanti l'anno per la sola CU, la cui prevalenza è stimata in oltre 160.000 casi al 2019, con proiezioni che superano i 330.000 al 2025.⁵

I risultati di una revisione di letteratura, che ha incluso studi del costo della CU condotti in USA, Canada, Eu-

ropa (UK, Germania, Spagna, Italia, Danimarca, Grecia, Irlanda, Olanda, Norvegia, Portogallo, Svezia e Israele) hanno evidenziato come la colite ulcerosa sia causa di circa 250.000 visite mediche complessive l'anno, 30.000 ospedalizzazioni ed 1 milione di giornate di lavoro perse, risultando in costi diretti totali pari a circa 4 miliardi di dollari, cui driver principale sono le ospedalizzazioni.⁷ Un'altra importante componente, spesso difficile da quantificare, è legata ai costi sociali della malattia, in modo particolare alla disabilità nel breve e nel lungo periodo e alle conseguenti assenze dal lavoro, che secondo dati internazionali possono raggiungere i 15 giorni l'anno.⁶

Il trattamento farmacologico della colite ulcerosa, come delle IBD in senso lato, ha come obiettivo quello di controllare l'infiammazione ed alleviare i sintomi, indurre e mantenere quanto più possibile la fase di remissione, al fine di evitare la manifestazione clinica della patologia ed ulteriori complicazioni, come il ricorso alla colectomia o il cancro al colon.^{2,8}

Le classi di farmaci utilizzate nel trattamento della CU sono: aminosalicilati (es. mesalazina); corticosteroidi orali (es. metilprednisolone, prednisone e steroidi a bassa biodisponibilità come beclometasone dipropionato e budesonide MMX), corticosteroidi per via endovenosa (metilprednisolone e, più raramente, idrocortisone) e topici; immunomodulatori (es. tiopurine e ciclosporina); le *target therapy* tra cui i farmaci biologici (es. infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab) e le piccole molecole (tra queste tofacitinib e filgotinib, attualmente rimborsati, upadacitinib e ozanimod).^{3,8,9} La scelta terapeutica dipende dallo stadio di gravità della patologia e dal successo terapeutico dei trattamenti. Nella CU acuta grave, condizione che richiede ospedalizzazione e ricorso a regime di trattamento intensivo, è adottata la somministrazione sistemica di corticosteroidi per via endovenosa, che costituiscono il pilastro storico del trattamento di questa condizione.^{3,10,11} I corticosteroidi sono utilizzati anche nella CU moderata-grave, con somministrazione orale, e possono essere impiegati in quella lieve-moderata,

anche estesa, con applicazione topica in associazione alla mesalazina orale e topica.^{1,3,10} I pazienti rispondenti ai farmaci cortisonici sistemici per via endovenosa dovrebbero vedere al quinto giorno di terapia uno switch a quelli orali, e comunque non oltre i 7-10 giorni.¹²

Per quanto efficace nell'indurre la remissione, la terapia cortisonica deve essere attentamente controllata e limitata nel tempo. Infatti, il 22% circa dei pazienti affetti da CU diventa steroide-dipendente a un anno dal primo ciclo di trattamento. In questi casi, i pazienti andrebbero trattati con tiopurine, in particolare con l'azatioprina.³ Inoltre, i cortisonici sono farmaci caratterizzati da un profilo critico di sicurezza e tollerabilità, comportando numerosi eventi avversi, anche severi, in seguito ad assunzione cronica, come avviene per la gestione della CU.¹² Gli eventi avversi da assunzione di corticosteroidi possono manifestarsi fino ai 2/3 dei pazienti già dopo due mesi di terapia. I corticosteroidi sono responsabili di effetti a carico di diversi sistemi e apparati: a livello oftalmico (es. cataratta e glaucoma), neuropsichiatrico (es. depressione), gastrointestinale (ulcerazioni e sanguinamenti), cardiovascolare (es. ipertensione), dermatologico (es. acne) e muscoloscheletrico (es. osteoporosi).^{8,9,12} Anche gli immunomodulatori, come le tiopurine, non sono esenti da eventi avversi, inducendo il 25% circa dei pazienti a discontinuare il trattamento.⁹

Un'alternativa terapeutica ai farmaci "convenzionali" è rappresentata dai farmaci biologici e relativi biosimilari, nonché dalle piccole molecole, che si sono rivelati efficaci nel ridurre le complicazioni e ospedalizzazioni da colite ulcerosa.² Il primo farmaco biologico ad essere stato approvato dall'EMA con indicazione al trattamento di seconda linea nella CU è stato infliximab, nel 2006. Il ruolo dei farmaci biologici nel trattamento della colite ulcerosa è ancora limitato da ragioni di carattere economico (il loro costo) e da resistenze da parte del mondo clinico, anche a fronte dell'introduzione dei più economici biosimilari.^{2,6,13}

Al fine di determinare l'impatto economico a carico del SSN associato alla gestione degli eventi avversi

da corticosteroidi e i potenziali risparmi ottenibili nella popolazione affetta da colite ulcerosa a seguito di una riduzione dell'utilizzo di tali farmaci, è stata condotta un'analisi di impatto sul budget (*Budget Impact Analysis- BIA*), oggetto di trattazione del presente articolo.

MATERIALI E METODI

Con l'obiettivo di stimare le conseguenze finanziarie dovute all'impiego dei farmaci corticosteroidi nel trattamento dei pazienti con CU, è stata condotta un'analisi di impatto sul budget con l'ausilio di un supporto analitico sviluppato in MS Excel® e nel rispetto delle linee guida metodologiche pubblicate dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*.¹⁴ La prospettiva adottata è stata quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), considerando un orizzonte temporale di analisi di 10 anni.

POPOLAZIONE TARGET

La popolazione target per l'analisi è stata ricavata applicando dati epidemiologici di prevalenza e incidenza di colite ulcerosa in Italia alla popolazione residente all'anno 2022 (ultimo dato disponibile Istat Ottobre 2022) e in considerazione di dati di consumo di corticosteroidi nella popolazione affetta dalla patologia in studio.¹⁵ Nel dettaglio, le percentuali di incidenza e prevalenza di colite ulcerosa in Italia sono state ottenute attualizzando i risultati dello studio di Crocetti et al. (2021), ricavando valori pari rispettivamente allo 0,01% e 0,27%.⁵ Sono state così calcolate le numeriche relative ai pazienti incidenti e prevalenti con colite ulcerosa in Italia. La prevalenza d'uso di corticosteroidi, pari al 52%, è stata tratta dalla letteratura, considerando i dati riportati in uno studio europeo di real world di Burisch et al. (2020)¹⁶; è stato quindi ricavato il numero di pazienti incidenti e prevalenti affetti da CU in trattamento con corticosteroidi.

In considerazione delle evidenze riportanti una correlazione fra comparsa di eventi avversi e durata dell'esposizione a corticosteroidi, è stato scelto di distinguere i pazienti in base della durata della terapia, adottando

i risultati di uno studio di Morin e Fardet (2015).¹⁷ Nel dettaglio, tale studio ha descritto la prevalenza dei principali eventi avversi indotti da glucocorticoidi in correlazione alla durata dell'esposizione, considerando quattro sottogruppi ritenuti in grado di rispecchiare la pratica clinica: impiego <2 settimane di esposizione (24,4%), da 2 settimane a 3 mesi (20,2%), da 3 mesi a 6 mesi (11%), >6 mesi (44,4%).

I risultati dello studio di Morin e Fardet (2015) hanno evidenziato la maggiore prevalenza di eventi nei tre sottogruppi a esposizione maggiore.¹⁷ Per lo sviluppo della BIA è stato così scelto di considerare l'impatto degli eventi avversi per le tre categorie a maggiore esposizione:

- » utilizzo da 2 settimane a 3 mesi;
- » utilizzo da 3 mesi a 6 mesi;
- » utilizzo maggiore di 6 mesi.

È stata quindi calcolata la quota di pazienti appartenenti a ciascuno dei tre sottoinsiemi ad esposizione più prolungata nello scenario italiano. Alla popolazione target è stata applicata la probabilità di morte di un individuo italiano di 50 anni (2,06 casi su 1.000 abitanti)¹⁸, stimata quale età media del paziente con colite ulcerosa e in trattamento. Sono stati calcolati i prevalenti ed incidenti deceduti al primo anno di analisi, ricavando il campione totale al primo anno. La popolazione degli anni successivi al primo è stata determinata sommando alla popolazione prevalente dell'anno precedente la popolazione incidente, stimata assumendo un tasso di incidenza costante e sottraendo i pazienti deceduti, ricavando il campione totale per ciascuno dei 10 anni in studio.

ORIZZONTE TEMPORALE

L'analisi di impatto sul budget ha previsto un orizzonte temporale di 10 anni, con presentazione dei risultati anche a 3 e 5 anni. I risultati hanno espresso i costi totali per gli anni in analisi determinati dalla gestione degli eventi avversi da corticosteroidi e i potenziali risparmi cumulati legati alla riduzione, in quote variabili, di assunzione dei corticosteroidi nella popolazione.

EVENTI AVVERSI: FREQUENZA ACCADIMENTO E COSTI

La tipologia di eventi avversi da corticosteroidi e la loro frequenza di accadimento, con distinzione in base alla durata di esposizione, è stata tratta dallo studio di Morin e Fardet (2015).¹⁷ Al fine di determinare l'impatto economico legato alla gestione di eventi avversi da assunzione di corticosteroidi nel periodo di analisi, è stata condotta la valorizzazione economica degli eventi avversi considerati, applicando alla probabilità di accadimento il costo del singolo evento. Tale costo è stato ricavato a seguito di una revisione della letteratura scientifica pubblicata, ricercando, per ciascuno degli eventi avversi riportati nello studio di Morin e Fardet (2015), il relativo costo diretto annuo nel contesto assistenziale italiano. Gli eventi per cui non è stato possibile ricavare il dato di costo annuo in Italia non sono stati inclusi nell'analisi. In Tabella 1 sono riportati gli eventi per i quali è stato rintracciato il costo diretto annuo in letteratura per l'Italia e le relative frequenze di accadimento distinte per periodi di esposizione. Nello specifico, sono state rintracciate informazioni di costo per i seguenti eventi: insonnia¹⁹, disturbi dell'umore¹⁹, ipertensione²⁰, diabete²¹, osteoporosi²². Nel caso di insonnia, umore ed osteoporosi, il costo diretto annuo è stato ricavato a partire dai risultati riportati negli studi di riferimento.

L'analisi di impatto sul budget ha provveduto a calcolare l'impatto generato nella popolazione oggetto di studio dagli eventi avversi e relativa gestione nell'orizzonte temporale dell'analisi, assumendo un impiego costante nel tempo (52%) di farmaci corticosteroidi (Scenario base). Oltre alla stima dell'impatto degli eventi avversi da corticosteroidi, l'analisi ha previsto la definizione di scenari alternativi di simulazione, volti a stimare gli effetti economici della riduzione di consumo di corticosteroidi. Nello specifico, sono stati creati 3 scenari alternativi, in cui è stato simulato l'impatto della riduzione di impiego dei corticosteroidi, rispettivamente al 40% (Scenario 1), 30% (Scenario 2) e 20% (Scenario 3).

Per ciascun scenario, agli anni 3°, 5° e 10°, è stato calcolato l'impatto economico cumulato sulla base della

TABELLA 1

Eventi avversi inclusi in analisi: frequenza correlata all'esposizione e costo diretto annuo in Italia

Evento avverso	Esposizione corticosteroidi*			Costo diretto annuo evento (fonte)
	< 3 mesi	3 - 6 mesi	> 6 mesi	
Insonnia	66%	54%	57%	740 € ¹⁹
Disturbi dell'umore	51%	52%	54%	3.126 € ¹⁹
Ipertensione	17%	8%	19%	272 € ²⁰
Diabete	3%	4%	5%	2.791 € ²¹
Osteoporosi	2%	4%	14%	1.854 € ²²

* Morin e Fardet (2015).¹⁷

probabilità di accadimento degli eventi avversi nei tre gruppi a differente esposizione e dei relativi costi.

Infine, lo Scenario base è stato confrontato con gli Scenari 1, 2 e 3, al fine di rendere evidenti e valutabili i potenziali risparmi generati da una riduzione dell'uso di corticosteroidi nella popolazione.

Per esplorare l'incertezza dei parametri di input e delle assunzioni inserite e testare la robustezza del modello e dei relativi 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: dati di incidenza e prevalenza della popolazione, tasso di prevalenza al trattamento con corticosteroidi in Italia, impiego di corticosteroidi nella popolazione in trattamento per più di due settimane, costo medio per paziente associato alla gestione di eventi avversi da corticosteroidi. Rispetto ai valori adottati per il caso base, è stata ipotizzata una variazione del $\pm 20\%$, ritenuta ragionevole rispetto al valore base. L'analisi di sensibilità è stata sviluppata considerando come indicatore di riferimento (caso base) il valore relativo alla spesa cumulativa generato dall'impiego di corticosteroidi al terzo, quinto e decimo anno di analisi, rispetto al quale sono stati confrontati gli esiti negli scenari univariati proposti.

RISULTATI

CAMPIONE

La presente analisi ha stimato la presenza di 8.125 pazienti incidenti e 160.160 prevalentemente affetti da colite ulcerosa in Italia al 2022. All'interno di questo campione

è stato calcolato il numero di pazienti con CU in trattamento con corticosteroidi, individuando rispettivamente 4.225 pazienti incidenti e 83.283 prevalentemente. Tali numeriche sono state ricavate applicando alla popolazione totale italiana 2022 i tassi di incidenza (0,01%) e prevalenza (0,27%) della patologia e il dato di prevalenza d'uso di corticosteroidi all'interno della popolazione (52%) tratti da letteratura.

I pazienti incidenti e prevalentemente affetti da colite ulcerosa in trattamento con corticosteroidi sono stati suddivisi nei tre sottogruppi identificati sulla base della durata della terapia (2 settimane-3 mesi, 3-6 mesi e superiore a 6 mesi), ricavando le numeriche riportate di seguito.

Rispettivamente, nel gruppo in trattamento da 2 settimane a 3 mesi, sono stati stimati 853 pazienti incidenti e 16.823 pazienti prevalentemente, in quello in trattamento da 3 a 6 mesi 465 pazienti incidenti e 9.161 pazienti prevalentemente; infine, in quello in trattamento per più di 6 mesi, 1.876 pazienti incidenti e 36.978 pazienti prevalentemente. Per un totale di 62.962 prevalentemente e 3.194 incidenti con CU che assumono OCS oltre 2 settimane al primo anno di analisi. Applicando la probabilità di morte di un individuo italiano di 50 anni (2,06 casi su 1.000 abitanti),¹⁸ sono stati sottratti al campione 116 pazienti prevalentemente e 6 incidenti deceduti al primo anno di analisi; il campione totale per il primo anno in studio è risultato pari a 66.034 pazienti.

EVENTI AVVERSI: COSTO MEDIO ANNUO PER PAZIENTE

In Tabella 2 è riportata la valorizzazione economica degli eventi avversi per cui è stato rintracciato in let-

TABELLA 2

Valorizzazione economica degli eventi avversi da OC

Evento avverso	Esposizione corticosteroidi*			Costo diretto annuo medio evento
	< 3 mesi	3 - 6 mesi	> 6 mesi	
Insomnia	486 €	403 €	425 €	438 €
Disturbi dell'umore	1.582 €	1.632 €	1.682 €	1.648 €
Ipertensione	46 €	21 €	51 €	45 €
Diabete	84 €	123 €	137 €	121 €
Osteoporosi	33 €	82 €	260 €	173 €
Costo totale medio	2.231 €	2.260 €	2.554 €	2.425 €

*Morin e Fardet (2015).¹⁷

teratura il dato di costo diretto annuo in Italia. Come si nota, il costo totale medio annuo degli eventi avversi per paziente è risultato pari a 2.231 €, 2.260 € e 2.554 €, rispettivamente per assunzione di corticosteroidi per una durata da 2 settimane a 3 mesi, 3-6 mesi e >6 mesi, risultando in un costo totale medio annuo per paziente pari a 2.425 €.

Di seguito sono riportati i risultati riferiti allo scenario base e ai tre scenari alternativi in termini di popolazione target e costi totali cumulativi considerando i dati al 3°, 5° e 10° anno di analisi. Sulla base della popolazione target stimata per il decennio in studio e del dato di costo diretto annuo medio è stato calcolato l'impatto dell'impiego di corticosteroidi in termini di eventi avversi.

Lo Scenario base contempla un numero di pazienti trattati con OCS pari a 207.235, 360.438 e 794.294, rispettivamente negli anni 3°, 5° e 10°, cui corrispondono costi cumulati di 502.500.556 €, 873.986.006 € ed 1.925.994.510 €, Tabella 3, Figura 1.

Rispetto allo scenario base, negli scenari alternativi 1, 2 e 3 è stato esplorato l'effetto di ipotesi di riduzione della prevalenza d'uso di corticosteroidi nella popolazione target all'interno dell'orizzonte temporale in studio. In Tabella 4 sono riportati i risultati riferiti agli scenari alternativi in termini di popolazione target e costi cumulativi, in considerazione di una riduzione di impiego di corticosteroidi dal 52% dello scenario base, rispettivamente al 40%, 30% e 20% negli Scenari 1, 2 e 3. In Tabella 4 è possibile anche osservare l'impatto di tali variazioni sulla riduzione dei costi associati alla gestione di eventi avversi connessi all'uso di corticosteroidi

nei pazienti con colite ulcerosa. L'impatto significativo sui costi, generato dalla necessità di gestire gli eventi avversi indotti dai farmaci, evidenzia l'importanza di valutare i possibili risparmi ottenibili dalla riduzione di impiego di questi prodotti. Ipotizzando, in un orizzonte temporale di analisi di 10 anni, una prevalenza di impiego di corticosteroidi ridotta al 20%, ad esempio, si osservano possibili risparmi sino a 1,185 miliardi di euro.

In Figura 2 è rappresentata chiaramente la correlazione fra quota di impiego di corticosteroidi (asse x) nel trattamento dei pazienti con colite ulcerosa e costi cumulativi a 3, 5 e 10 anni legati ad eventi avversi da farmaco (asse y). Ipotizzando nel tempo una tendenza di impiego in riduzione di farmaci corticosteroidi, sarebbe possibile ottenere una riduzione dell'impatto sui costi sanitari legati alla comparsa di eventi avversi a lungo termine. A partire da una prevalenza di impiego per il caso base pari al 52%, comportante una spesa cumulativa a 10 anni pari a 1.925.994.510 €, le riduzioni di impiego al 40%, 30% e 20% comporterebbero risparmi rispettivamente di 444.460.272 €, 814.843.831 € e 1.185.227.391 €.

In particolare, come si può osservare in Tabella 4, in tutti i casi di riduzione d'uso di OCS nella popolazione si assiste ad un risparmio economico che, a 10 anni, sfiora i 445 milioni di euro nello Scenario 1, gli 815 milioni di euro nello Scenario 2 e raggiunge quasi 1,2 miliardi di euro nello Scenario 3.

DISCUSSIONE

La colite ulcerosa, in quanto patologia infiammatoria cronica intestinale caratterizzata dall'alternanza tra fasi

di esacerbazione e remissione ed esordio precoce, tale da colpire spesso individui in età produttiva, presenta un elevato *burden* diretto ed indiretto per i pazienti ed i loro caregivers.^{6,16,23} I costi a carico del Servizio Sanitario Nazionale per questa patologia sono destinati ad incrementare in considerazione dei valori di prevalenza

in costante aumento, stimati in oltre 330.000 individui affetti nel 2025 in Italia.

A fronte di un *burden* già elevato e destinato a crescere, si aggiunge il ruolo dei corticosteroidi orali, standard of care nella CU severa e somministrati anche nella UC lieve-moderata, cui si associa una elevata probabilità di

TABELLA 3
Pazienti con colite ulcerosa trattati con corticosteroidi nello scenario base

Pazienti con CU trattati scenario base	Anno 3	Anno 5	Anno 10
N. prevalenti	198.083	345.311	764.832
N. incidenti	9.582	15.970	31.939
Morti prevalenti	410	806	2.381
Morti incidenti	20	37	97
Totale pazienti	207.235	360.438	794.294

FIGURA 1
Costi cumulati per eventi avversi da corticosteroidi nello scenario base

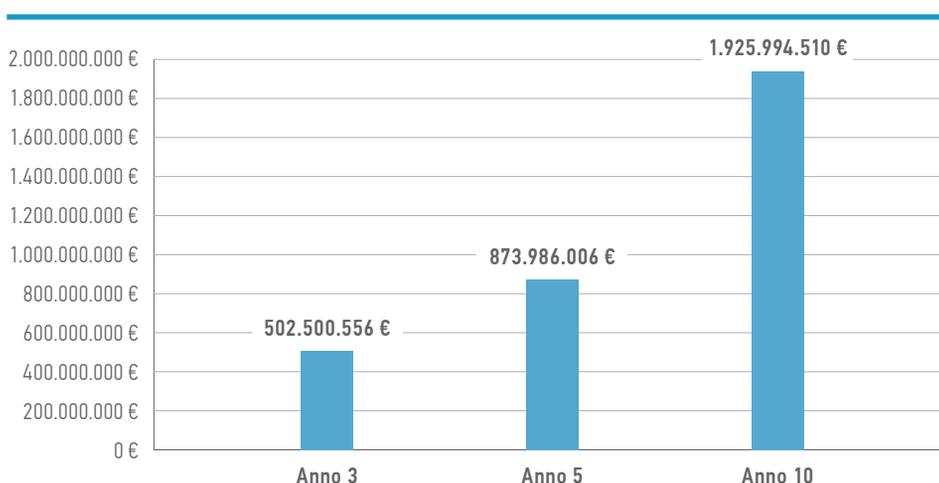


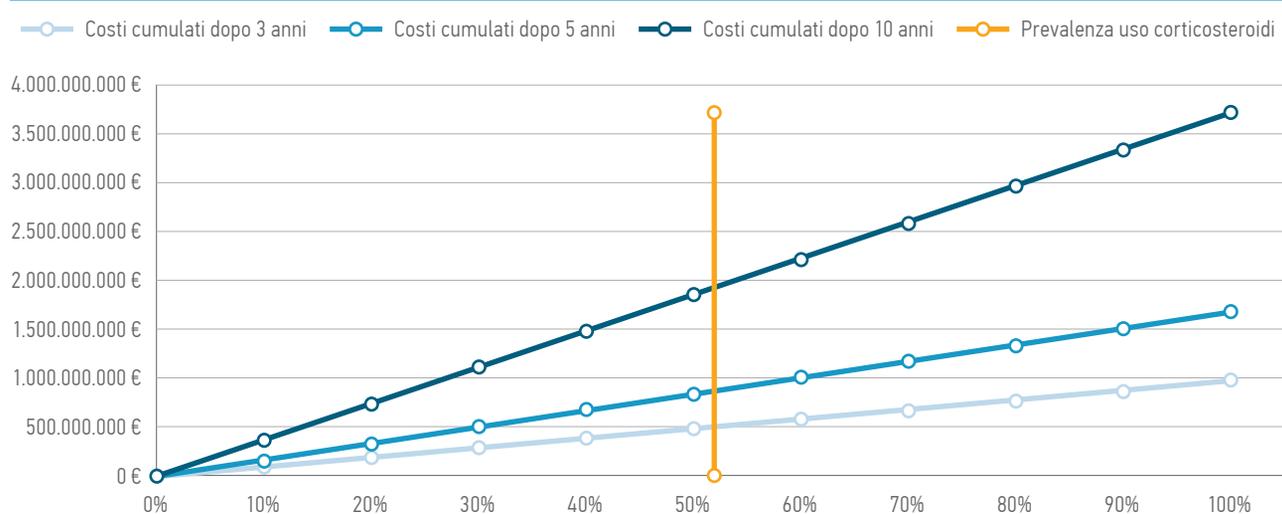
TABELLA 4

Scenari a confronto: pazienti trattati e costi cumulati per eventi avversi da corticosteroidi

Scenari a confronto	Variabili	Anno 3	Anno 5	Anno 10
Scenario base	N. pazienti trattati	207.235	360.438	794.294
	Costo eventi	502.500.556 €	873.986.006 €	1.925.994.510 €
Scenario alternativo 1	N. pazienti trattati	159.411	277.260	610.995
	Costo eventi	386.538.889 €	672.296.928 €	1.481.534.238 €
Δ vs scenario base	Δ N	-47.823	-83.178	-183.299
	Δ costi	-115.961.667 €	-201.689.078 €	-444.460.272 €
Scenario alternativo 2	N. pazienti trattati	119.558	207.945	458.246
	Costo eventi	289.904.167 €	504.222.696 €	1.111.150.679 €
Δ vs scenario base	Δ N	-87.676	-152.493	-336.047
	Δ costi	-212.596.389 €	-369.763.310 €	-814.843.831 €
Scenario alternativo 3	N. pazienti trattati	79.706	138.630	305.498
	Costo eventi	193.269.445 €	336.148.464 €	740.767.119 €
Δ vs scenario base	Δ N	-127.529	-221.808	-488.796
	Δ costi	-309.231.111 €	-537.837.542 €	-1.185.227.391 €

FIGURA 2

Correlazione fra percentuale di impiego di corticosteroidi e costi cumulati nella popolazione target



accadimento di eventi avversi tra i trattati a cui si correla un significativo peso economico, oltre che clinico.¹

L'analisi di impatto sul budget presentata ha dimostrato l'impatto economico generato dagli eventi avversi da corticosteroidi nella popolazione target in studio e i potenziali benefici, in termini di riduzione di spesa associabili alla riduzione della prevalenza d'uso di questa terapia. Essendo la patologia destinata ad una maggiore diffusione nella popolazione, è importante considerare le implicazioni a lungo termine, cliniche ed economiche, associate all'attuale trattamento standard, in considerazione anche della disponibilità di terapie più innovative caratterizzate da un migliore profilo di sicurezza. In caso di utilizzo di OCS limitato ad esempio al 20% nella popolazione con colite ulcerosa, sono stati stimati risparmi cumulati pari a circa 310 milioni, 538 milioni, fino a sfiorare 1,2 miliardi di euro, rispettivamente a 3, 5 e 10 anni, evidenziando un vantaggio economico rilevante. Oltre all'aspetto economico va aggiunto il potenziale miglioramento della qualità della vita dei pazienti, che incorrerebbero in un minore rischio di eventi avversi da corticosteroidi orali. Il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da colite ulcerosa appare ancora più importante trattandosi, nella maggior parte dei casi, di individui in età produttiva, con carriere lavorative attive.

Nella presente analisi sono stati considerati solo i costi diretti sanitari, nell'ottica di condurre l'analisi secondo la prospettiva SSN. Questa scelta limita la valutazione dei potenziali benefici in termini di riduzione di costi indiretti a carico del paziente, associati alla perdita di produttività relativa alla comparsa di complicanze ed eventi avversi farmaco correlati.

L'analisi condotta ha previsto la simulazioni di diversi scenari di riduzione di impiego di corticosteroidi rispetto a un dato di consumo medio riportato in uno studio europeo (52%) che sarebbe auspicabile venisse rivalutato e confermato nello scenario italiano; tale valore, in ogni caso, è stato considerato applicabile e testato nell'analisi di sensibilità. La valorizzazione degli eventi avversi indotti da corticosteroidi è avvenuta considerando i soli eventi per cui siano stati rintracciati dati di costo diretto per l'Italia; questo elemento ha ristretto la valutazione a un numero limitato di eventi, che tuttavia risultano fra i più frequenti e fortemente impattanti per il paziente: insonnia, disturbi dell'umore, ipertensione, diabete, osteoporosi. I dati di costo diretto sono stati tratti da letteratura e sarebbe interessante la validazione e approfondimento degli stessi in future analisi condotte su real world data per la specifica popolazione in studio in Italia. I risultati emersi possono essere infatti soggetti ai bias tipicamente connessi a modelli di valu-

tazione economica basati su proiezioni a lungo termini e informazioni provenienti da letteratura, necessitanti di assunzioni per la definizione degli scenari di analisi. Le conduzioni di analisi su dati provenienti dal mondo reale sono auspicabili per consolidare i risultati emersi.

Per quanto concerne invece il riflesso dei risultati dello studio nel mondo reale, affinché si possano raggiungere effettivamente i risultati riportati negli scenari di simulazione, occorre che la terapia cortisonica orale sia gradualmente sostituita da altri trattamenti nell'ambito della gestione della CU severa e lieve-moderata. Tra le alternative terapeutiche si collocano i farmaci biologici, e relativi biosimilari, come infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab e ustekinumab, dimostratisi sicuri ed efficaci nell'indurre e nel mantenere la remissione dai sintomi.¹ Il primo farmaco biologico ad essere stato approvato dall'EMA, nel 2006, è infliximab che trova indicazione nella colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, a tale prodotto sono seguiti farmaci di più recente generazione, come seconda linea in pazienti che non hanno risposto ad alcuna terapia convenzionale.²⁴ Alle innovazioni in ambito terapeutico si aggiungono le piccole molecole attive nei pazienti adulti affetti da colite ulcerosa da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico; tra queste, tofacitinib e filgotinib, attualmente rimborsati, upadacitinib e ozanimod.

Una delle principali limitazioni all'uso delle *target therapy* risiede nel loro elevato costo, che, per quanto si sia ridotto con l'avvento dei farmaci biosimilari, resta maggiore a quello delle terapie tradizionali consolidate. Infatti, ad oggi, il cost driver della patologia, in termini di costi diretti, è rappresentato proprio dalle *target therapy*, mentre fino a pochi anni fa lo erano le procedure chirurgiche e le ospedalizzazioni, soprattutto nel medio-lungo periodo. Tale aspetto è ben espresso nello studio di Burisch et al. (2020), che mostra come in una coorte di pazienti affetti da Morbo di Crohn e colite ulcerosa, a 5 anni, la terapia biologica sia responsabile per quasi il 50% dei costi diretti per il paziente con CU.¹⁶

Questi dati sono in linea con lo studio italiano di Capri e Russo (2018), in cui i costi medi diretti annui dei pazienti affetti da CU risultano pari a 12.707 €, ma aumentano significativamente, fino a 27.072 €, in caso di assunzione di farmaci biologici.²⁵

Tuttavia, per una valutazione approfondita e globale del beneficio di impiego dei farmaci più innovativi, è essenziale considerare l'efficacia di questi prodotti e il loro profilo di tollerabilità, evidentemente migliore rispetto a quello della terapia con corticosteroidi. Quest'ultima terapia si caratterizza per un costo di acquisto indubbiamente inferiore rispetto alle *target therapy*, ma si associa a costi sanitari non farmacologici connessi alla necessità di gestione di complicanze da trattamento a medio e lungo termine come emerso nel presente lavoro, oltre a presentare dati di controllo della patologia subottimali.

I farmaci biologici, così come le piccole molecole, già nel prossimo futuro, potrebbero gradualmente sostituire l'uso degli OCS nelle popolazioni affette da CU grave o lieve-moderata.¹ Ridurre l'uso dei corticosteroidi orali, opportunamente in base allo stadio della malattia, è altresì importante in un'ottica di miglioramento della gestione dei pazienti. Infatti, proprio a causa degli eventi avversi correlati, tali farmaci sono sovente causa di bassa aderenza ed interruzione del trattamento, quindi di potenziale insuccesso terapeutico.¹⁷ Inoltre, in circa il 20% dei pazienti affetti da CU, si manifesta una forma di steroide-dipendenza, indice di terapia subottimale, che lega l'andamento della patologia alla dipendenza dall'assunzione di corticosteroidi.²⁶⁻²⁸ Ridurre l'uso degli OCS, grazie alla somministrazione delle alternative terapeutiche già esistenti, consentirebbe anche di prevenire questa condizione. Queste considerazioni assumono importanza alla luce di evidenze segnalanti una sottoutilizzazione di farmaci più innovativi in popolazioni di pazienti potenzialmente eleggibili a ricevere tale trattamento. Recenti ricerche hanno segnalato come oltre un quarto (27,9%) dei pazienti italiani affetti da colite ulcerosa potrebbe essere trattato con farmaci biologici, ma non assume queste terapie, pur rispondendo

ad almeno uno dei relativi criteri di eleggibilità.²⁸ Questo scenario include pazienti che non rispondono ai trattamenti con steroidi o risultano intolleranti o dipendenti dagli stessi, ovvero pazienti in riacutizzazione severa, o malattia estesa, e con prognosi sfavorevole. L'adozione di farmaci biologici e piccole molecole per la gestione di tali pazienti potrebbe svolgere un ruolo molto importante, permettendo di condurre ad una veloce e immediata attenuazione, se non scomparsa, dei sintomi e ad una guarigione delle ulcere.

Le evidenze relative all'impatto economico e in termini di salute, generato da un uso prolungato o eccessivo di corticosteroidi e relativa comparsa di eventi avversi, a fronte di un sottoimpiego di trattamenti biologici, in grado di garantire una migliore gestione dei pazienti con stati di patologia severa, non rispondenti, intolleranti o dipendenti nei confronti delle terapie convenzionali, dovrebbero essere spunto di approfondimento per future analisi e studi. L'ottimizzazione dei percorsi di cura, insieme all'aggiornamento dei medici e dei percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) possono costituire elementi cardine per guidare futuri cambiamenti di gestione del paziente affetto da colite ulcerosa in Italia.

CONCLUSIONI

La terapia cortisonica è ancora oggi di ampio uso nella popolazione affetta da colite ulcerosa grave, moderata-grave e lieve-moderata, nonostante l'elevato *burden*,

anche economico, derivante dai comuni eventi avversi e la disponibilità di nuovi trattamenti farmacologici dalla migliore tollerabilità. Il presente lavoro ha posto l'attenzione sul *burden* economico associato all'impiego di questa terapia in termini di comparsa di eventi avversi e ha dimostrato come una graduale riduzione dell'uso di questi farmaci potrebbe rivelarsi fonte di risparmi significativi nel medio-lungo periodo, tanto da ammontare in diverse centinaia di milioni di euro. Alla minore somministrazione di OCS deve corrispondere una sostituzione degli stessi con altri farmaci, già in commercio, che presentano, oltre ad elevata efficacia nel controllare la patologia, una minore probabilità di sviluppare eventi avversi nei pazienti, quali sono i farmaci biologici e le piccole molecole. Il mondo clinico si sta interrogando da tempo sull'opportunità di una riduzione dell'uso dei corticosteroidi nel trattamento di diversi stadi della colite ulcerosa. L'analisi di impatto sul budget sviluppata ha permesso di dimostrare come tale riduzione, semplicemente per un minore accadimento di eventi avversi nella popolazione, determinerebbe risparmi significativi per il sistema.

DISCLOSURE

Il lavoro è stato finanziato da Galapagos Italia ed è stato svolto da SAVE. L'accordo di finanziamento ha garantito l'indipendenza degli autori nella progettazione dello studio, nell'interpretazione dei risultati e nella preparazione del manoscritto per la pubblicazione

BIBLIOGRAFIA

- Salice M, et al. A current overview of corticosteroid use in active ulcerative colitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 3 giugno 2019;13(6):557–61.
- Principi M, et al. The Cost of Inflammatory Bowel Disease Management Matches with Clinical Course: A Single Outpatient Centre Analysis. *IJERPH*. 24 giugno 2020;17(12):4549.
- Gionchetti P, et al. Use of corticosteroids and immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease: Clinical practice guidelines of the Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Digestive and Liver Disease*. giugno 2017;49(6):604–17.
- Manuale MSD - Versione per i professionisti. Colite ulcerosa [Internet]. Disponibile su: <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-gastrointestinali/malattia-infiammatoria-cronica-intestinale/colite-ulcerosa>
- Crocetti E, et al. Population-based incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Milan (Northern Italy), and estimates for Italy. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. dicembre 2021;33(15):e383–9.
- Constantin J, et al. Indirect costs associated with ulcerative colitis: a systematic literature review of real-world data. *BMC Gastroenterol*. dicembre 2019;19(1):179.
- Cohen RD, et al. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries: SYSTEMATIC REVIEW: COSTS OF ULCERATIVE COLITIS. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 11 gennaio 2010;31(7):693–707.
- Wilke T, et al. Rate of Adverse Events and Associated Health Care Costs for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Germany. *Clinical Therapeutics*. gennaio 2020;42(1):130–143.e3.
- Troncone E, Monteleone G. The safety of non-biological treatments in Ulcerative Colitis. *Expert Opinion on Drug Safety*. 3 luglio 2017;16(7):779–89.
- Blackwell J, et al. Steroid use and misuse: a key performance indicator in the management of IBD. *Frontline Gastroenterol*. maggio 2021;12(3):207–13.
- Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *The Lancet*. 1 giugno 1974;303(7866):1067–70.
- Hussenbux A, Silva AD. JPrP 3 3 2021 Gastro Steroids BACKUP .indd. 2021;3(3).
- Degli Esposti L, et al. Estimation of patients affected by inflammatory bowel disease potentially eligible for biological treatment in a real-world setting. *Dig Liver Dis*. 2023 May 3;S1590-8658(23)00582-0.
- Sullivan SD, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. gennaio 2014;17(1):5–14.
- Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Bilancio demografico mensile [Internet]. Disponibile su: <https://demo.istat.it/app/?i=D7B&a=2022&l=it>
- Burisch J, et al. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. maggio 2020;5(5):454–64.
- Morin C, Fardet L. Systemic glucocorticoid therapy: risk factors for reported adverse events and beliefs about the drug. A cross-sectional online survey of 820 patients. *Clin Rheumatol*. dicembre 2015;34(12):2119–26.
- Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Tavole di mortalità della popolazione residente [Internet]. Disponibile su: <https://demo.istat.it/app/?i=TVM&l=it>
- Gustavsson A, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. ottobre 2011;21(10):718–79.
- d'Errico M, et al. The economic burden of obesity in Italy: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ*. marzo 2022;23(2):177–92.
- Pagano E, et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 1 ottobre 2016;26(10):944–50.
- Hernlund E, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. dicembre 2013;8(1–2):136.
- Benchimol EI, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2 febbraio 2019;2(Supplement_1):S1–5.
- European Medicines Agency (EMA). Remicade, INN-infliximab. Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto [Internet]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_it.pdf
- Capri S, Russo A. I costi dei pazienti con patologie infiammatorie dell'intestino (Malattia di Crohn e colite ulcerosa). Studio real world in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment*. gennaio 2018; 2018:228424031879328.
- Armuzzi A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004 Sep-Oct;8(5):231–3. PMID: 15638236.
- Manz M, et al. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 27 giugno 2011 [citato 20 gennaio 2023]; Disponibile su: <https://smw.ch/index.php/smw/article/view/1311>
- Chhaya V, et al. Steroid dependency and trends in prescribing for inflammatory bowel disease - a 20-year national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. settembre 2016;44(5):482–94.



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

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it