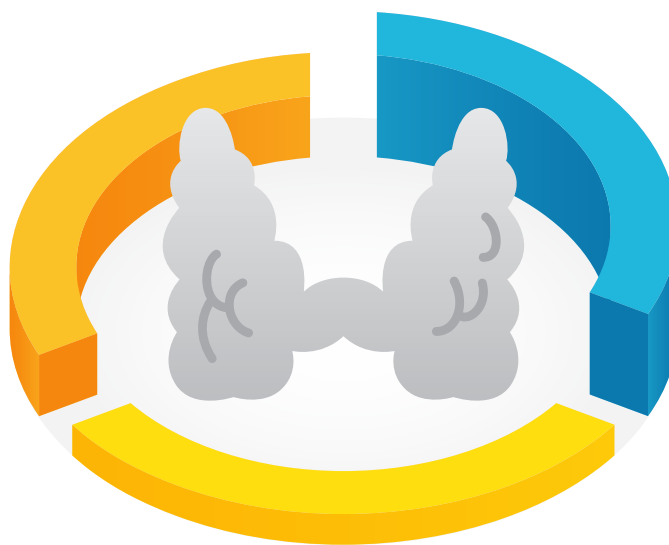


VOL 18 / ANNO 2023 / PAG 107-118

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi sui costi delle diverse forme farmaceutiche a base di levotiroxina in Italia e risvolti clinici



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](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. 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](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.

# Analisi sui costi delle diverse forme farmaceutiche a base di levotiroxina in Italia e risvolti clinici

S. Di Matteo<sup>1</sup> | G.M. Bruno<sup>2</sup> | A.M. Provenzano<sup>3</sup> | G. Quadri<sup>3</sup> | A. Lenzi<sup>4</sup> | P. Navarra<sup>5</sup> | G.L. Colombo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, 20149 Milan, Italy

<sup>2</sup>Department of Drug Sciences, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy

<sup>3</sup>Merck Serono S.p.A., Rome, Italy

<sup>4</sup>Dept. Experimental Medicine – Chairman Section of Pathophysiology, Endocrinology and Food Sciences, Sapienza University of Rome - Policlinico Umberto I - 00161 Rome – Italy

<sup>5</sup>Chair of Pharmacology, Catholic University Medical School, Largo F. Vito 1 - 00168 Rome, Italy

Corresponding author

Giorgio L. Colombo. Via G. Previati 74 – Milano, Italy. E-mail: giorgio.colombo@unipv.it

## ABSTRACT

### BACKGROUND

L'ipotiroidismo è una patologia caratterizzata dalla ridotta azione degli ormoni tiroidei, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). La terapia di elezione è rappresentata dalla somministrazione per via orale dell'ormone sostitutivo levotiroxina (LT4). Attualmente sono disponibili in Italia diverse forme farmaceutiche di formulazioni levotiroxina con diverse quote di mercato e caratteristiche farmacologiche.

### METODI

È stato costruito un modello di analisi di costo delle terapie a base di levotiroxina nelle diverse forme farmaceutiche attualmente in commercio, che ha consentito di effettuare delle simulazioni per valutare l'impatto economico derivante dalla variazione delle quote di mercato (*market share*, MS) di Eutirox®, all'interno del mercato dei farmaci per il trattamento dell'ipotiroidismo. L'analisi ha preso in considerazione solamente i costi diretti dei farmaci ed è stata condotta secondo due punti di vista: SSN e paziente.

### RISULTATI

Le simulazioni mostrano un risparmio econo-

mico derivante dall'incremento delle quote di mercato dovute all'impiego di levotiroxina Eutirox®, dal punto di vista del SSN e del paziente; dall'analisi di Budget Impact emerge come un incremento dell'1% nella quota di mercato di Eutirox® permetta al sistema sanitario di risparmiare 1.869.419 €, mentre un aumento del 2% comporta un risparmio di 3.738.838 €, ossia il doppio e così per quote successive di incremento. L'impiego di Eutirox® comporta una favorevole combinazione di risparmio economico e modalità di trattamento nei pazienti con ipotiroidismo.

### CONCLUSIONI

Le evidenze relative all'impatto economico e in termini di salute, generato dall'impiego di levotiroxina e dall'incremento di uso di Eutirox® e dalle sue positive conseguenze economiche, dovrebbe essere spunto di approfondimento per future analisi e studi in ambito di Real World evidence.

### KEYWORDS

Ipotiroidismo, levotiroxina, Eutirox®, market share, spesa farmaceutica.

## INTRODUZIONE

L'ipotiroidismo è una patologia caratterizzata da ridotta azione degli ormoni tiroidei, tiroxina (T4) e triiodotiroxina (T3). Gli ormoni tiroidei sono fondamentali per la crescita, giocano un ruolo importante nel sistema nervoso, scheletrico e riproduttivo, regolano la termogenesi e i livelli di energia ognuno di questi ha una fisiologia specifica che agisce nei diversi distretti.<sup>1</sup>

La produzione di T3 e T4 avviene nella tiroide a seguito della stimolazione da parte dell'ormone ipofisario tireotropina (TSH), il quale a sua volta riceve segnali di retro-inibizione in base alla concentrazione nel sangue dei due ormoni. Pertanto, ridotti livelli di T3 e T4 nell'ipotiroidismo si associano ad un aumento dei livelli di TSH; si tratta di una regolazione "fine", per cui anche piccole variazioni di concentrazione di T4 nel sangue possono causare variazioni di segno opposto fino a dieci volte dell'ormone TSH.<sup>2</sup>

In Italia si stima una prevalenza del 11% di persone affette da ipotiroidismo e un'incidenza annua dello 0,2%.<sup>3</sup> La prevalenza è un dato destinato ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione.<sup>2</sup>

La terapia di elezione per l'ipotiroidismo è di tipo sostitutivo, ed è rappresentata dalla somministrazione per via orale dell'ormone levotiroxina (LT4).<sup>4</sup> Dopo l'assorbimento intestinale, la LT4 si ritrova in circolo legata a proteine di trasporto; la frazione libera viene metabolizzata a livello epatico, producendo l'ormone T3.<sup>4</sup>

Il dosaggio in microgrammi (mcg) è stabilito in maniera tale da mantenere i livelli di TSH entro valori normali. La terapia è semplice ma, essendo l'indice terapeutico ristretto, un'alta percentuale di pazienti (40-50%) risulta ricevere un sovra o sotto-dosaggio.<sup>2</sup>

Gli enti regolatori hanno adottato nel tempo misure sempre più rigorose per quanto riguarda il contenuto di eccipienti, ed in termini di bioequivalenza fra prodotti originatori e prodotti generici.<sup>5</sup> Per quanto riguarda i medicinali a base di levotiroxina presenti nelle liste di trasparenza, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha raccomandato la non sostituibilità automatica da parte

del farmacista ed ha indicato la necessità di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo 4-6 settimane dall'eventuale sostituzione di un prodotto a base di levotiroxina con un altro (Precisazione AIFA sulla prescrizione a base di levotiroxina - 15/12/2014).

I farmaci attualmente in commercio sono in forma di compresse (Eutirox<sup>®</sup>, Levotiroxina Teva<sup>®</sup> e Levotiroxina DOC<sup>®</sup>), di capsule molli (Tiche<sup>®</sup>) e di soluzioni orali (Tifactor<sup>®</sup>, Levotirsol<sup>®</sup> e Tirosint<sup>®</sup>). Per quanto concerne Eutirox<sup>®</sup>, i pazienti hanno mostrato un'elevata aderenza alla terapia con questo prodotto; inoltre, è emerso che prediligono la formulazione in compresse come terapia *life-long*.<sup>2</sup> Negli ultimi anni la formulazione dell'Eutirox<sup>®</sup> è stata rivista, in accordo con le linee di indirizzo degli enti regolatori riguardanti gli standard di potenza e di stabilità del principio attivo, entro i limiti di variabilità permessi del 95%-105%. Il lattosio è stato sostituito dal mannitolo ed è stata aggiunta una piccola quantità di acido citrico, che ha aumentato la stabilità della formulazione fino a 3 anni. L'assenza di lattosio, oltre ad evitare la principale reazione chimica di degradazione tra lattosio e LT4, ha reso possibile l'assunzione del farmaco anche a soggetti intolleranti al lattosio.<sup>6</sup> Gli studi registrativi ne hanno dimostrato la bioequivalenza rispetto alla precedente formulazione.<sup>5,7</sup>

Per quanto concerne i criteri di scelta fra le diverse formulazioni, solide o liquide, le più recenti linee-guida della Società Italiana di Endocrinologia, che riprendono le indicazioni dell'American Thyroid Association Task Force, non raccomandano l'utilizzo preferenziale delle formulazioni liquide o in capsule molli rispetto alle compresse, in quanto non sono disponibili studi controllati a lungo termine che supportino questa raccomandazione.

La somministrazione a digiuno è raccomandata per tutti i medicinali a base di levotiroxina, per garantire l'assorbimento ottimale del principio attivo. A tal proposito, nel rapporto OSMED 2020 l'AIFA ha lanciato un allarme sull'incremento dell'utilizzo di levotiroxina in forme farmaceutiche diverse dalle compresse, legato alla crescente convinzione (non adeguatamente supportata da

evidenze scientifiche) che l'impiego delle formulazioni liquide o in capsule possa consentire l'assunzione dei pasti immediatamente dopo quello del farmaco.<sup>8</sup> In generale, la non aderenza alle indicazioni sui tempi di assunzione riportate negli stampati dei medicinali a base di levotiroxina può comprometterne l'assorbimento e l'efficacia terapeutica, arrecando un danno alla salute del paziente nonché un danno economico per il SSN.

Esistono dei confronti fra compresse, flaconcini e capsule molli in termini di stabilità, efficacia e sicurezza, benché – come si è detto sopra – tali confronti non abbiano mostrato chiari vantaggi farmacocinetici e clinici fra le diverse formulazioni.<sup>9,10</sup> Viceversa, non risultano disponibili valutazioni comparative di carattere farmaco-economico; queste ultime sono di primaria importanza nei processi decisionali sia per il medico prescrittore che – a livello macro – per le autorità politiche sanitarie che devono curare i bilanci della spesa farmaceutica e sanitaria.

## MATERIALI E METODI

È stato costruito un modello di analisi di costo delle terapie a base di levotiroxina nelle diverse forme farmaceutiche. Tale modello ha consentito di effettuare delle simulazioni per valutare l'impatto economico derivante dalla variazione delle quote di mercato (*market share*, MS) di Eutirox® all'interno del mercato dei farmaci per il trattamento dell'ipotiroidismo; questo per valutare i potenziali risparmi economici di trattamento con Eutirox®, sia per l'uso in continuità terapeutica sia sui pazienti naïve. L'analisi ha preso in considerazione i soli costi diretti dei farmaci. I dati di input inseriti sono: la popolazione in trattamento, le MS di tutti i farmaci per l'ipotiroidismo ed il relativo prezzo. Grazie al modello sono stati valutati anche la crescita del mercato (trend di crescita) e i farmaci acquistati dal paziente (*out of pocket*). L'analisi economica è stata condotta secondo due diversi punti di vista: il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) ed il paziente.

La popolazione analizzata nel caso base è quella italiana di 58.850.717 persone.<sup>11</sup> La prevalenza dell'ipotiroidi-

simo è dell'11% con un'incidenza del 0,2%. I diagnosticati e trattati sono il 45,5%.<sup>12</sup>

Eutirox® è oggi disponibile sul mercato con 11 dosaggi diversi, da 25 mcg a 200 mcg, con dosi specifiche che possono incontrare le esigenze individuali di ogni paziente.

In termini di numero di confezioni dispensate, Eutirox® copre una quota di mercato pari al 75%. Il restante 25% è rappresentato da Levotiroxina DOC® (0,02%), Levotiroxina Teva® (2%), Levotirsol® (4%), Tiche® (6%), Tifactor® (0,3%), Tirosint® (12,5%).<sup>13</sup>

Analizzando invece il mercato in termini di unità posologiche, Eutirox® rappresenta l'82%, Levotiroxina DOC® lo 0,02%, Levotiroxina Teva® il 2%, Levotirsol® il 3%, Tiche® il 4%, Tifactor® lo 0,2%, Tirosint® l'8%.

I prezzi dei farmaci sono mostrati nella Tabella 1.

Per l'analisi dal punto di vista del SSN sono stati considerati: i prezzi di riferimento per i farmaci in classe A in lista di trasparenza e il prezzo al pubblico per i farmaci di classe A (costo confezione SSN). Per l'analisi dal punto di vista del paziente sono stati considerati: il *co-payment* per i farmaci in classe A in lista di trasparenza (ove applicabile) e il prezzo al pubblico per i farmaci di classe C (costo confezione paziente).

La spesa attuale totale del mercato è pari a 89.103.523 € per il SSN in un anno (2023), di cui 41.398.822 € è rappresentato dalla spesa di Eutirox®. Mantenendo inalterati i prezzi e le MS delle varie opzioni terapeutiche, considerando il solo trend di riduzione della popolazione italiana,<sup>14</sup> sino al 2025 la spesa complessiva relativa a tutti i farmaci in esame ammonterebbe a 266.403.655 € in tre anni (Tabella 2).

Nell'analisi dal punto di vista del paziente, si prende in considerazione l'importo con cui contribuisce alla spesa, in funzione della classe dei farmaci. Il Tiche®, ad esempio, è un farmaco di fascia C e dunque completamente a carico del paziente.

Sempre mantenendo inalterati i prezzi e le MS delle varie opzioni terapeutiche, considerando il solo trend di riduzione della popolazione italiana,<sup>14</sup> moltiplicando il

**TABELLA 1**

Elenco dei farmaci disponibili con il costo per confezione a carico del SSN e/o del paziente (prezzi aggiornati al 15 novembre 2023)

Prodotto	Confezione	Classe	Costo confezione	
			A carico del SSN	A carico del paziente
Eutirox®	25 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	0,69 €
	50 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	0,69 €
	75 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	0,69 €
	88 mcg - 50 compresse	A	3,43 €	-
	100 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,89 €	0,72 €
	112 mcg - 50 compresse	A	4,37 €	-
	125 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,91 €	0,74 €
	137 mcg - 50 compresse	A	4,83 €	-
	150 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,95 €	0,76 €
	175 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	2,35 €	0,91 €
Levotiroxina DOC®	200 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	2,41 €	0,93 €
	25 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	-
	50 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	-
Levotiroxina Teva®	100 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,89 €	-
	200 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	2,41 €	-
	25 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	-
	50 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	-
	75 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,78 €	-
	100 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,89 €	-
	125 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,91 €	-
	150 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	1,95 €	-
Levotirsol®	175 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	2,35 €	-
	200 mcg - 50 compresse	A - Lista trasparenza	2,41 €	-
	13 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	4,13 €	-
	25 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	3,68 €	-
	50 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	6,63 €	-
	75 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	9,93 €	-
	88 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	10,38 €	-
	100 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	13,27 €	-
	112 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	15,09 €	-
	125 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	15,09 €	-
	137 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	18,28 €	-
	150 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	18,28 €	-
Tiche®	175 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	23,88 €	-
	200 mcg/ml 30 FL soluzione orale	A	23,88 €	-
	CAPS 13 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 25 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 50 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 75 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 88 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 100 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 112 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 125 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 137 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 150 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
Tifactor®	CAPS 175 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
	CAPS 200 mcg 30 capsule molli	C	-	10,90 €
Tirosint®	SOL ORALE 20 mcg /1 ml 2 75 ml soluzione orale	A	14,16 €	-
	F.OS 25 mcg /1 ml 30 1 ml soluzione orale	A	4,13 €	-
	F.OS 50 mcg /1 ml 30 1 ml soluzione orale	A	7,45 €	-
	F.OS 75 mcg /1 ml 30 1 ml soluzione orale	A	9,93 €	-
	F.OS 100 mcg /1 ml 30 1 ml soluzione orale	A	9,93 €	-
	GOCCE 100 mcg /1 ml 20 ml soluzione orale	A	9,93 €	-

contributo di spesa del paziente per ogni unità posologica è stata calcolata una spesa totale di 35.579.034 € nel 2023, di 35.485.644 € nel 2024, di 35.310.293 € nel 2025 per un totale complessivo di spesa di 106.374.971 € in tre anni (Tabella 3).

È stato simulato per entrambi i punti di vista, quello del SSN e quello del paziente, uno spostamento delle quote di mercato tra le diverse opzioni. Nel dettaglio sono state aumentate le MS di Eutirox® sottraendole proporzionalmente ai relativi competitors di pari dosaggio.

Qualora l'aumento della quota di mercato di Eutirox® per un determinato dosaggio abbia superato il valore totale del mercato per quel dosaggio, è stato effettuato l'assorbimento completo delle MS degli altri competitors prendendo come dato analizzabile la quota totale di mercato per quel dosaggio.

I risultati ottenuti rappresentano la spesa farmaceutica complessiva per l'area di interesse ed il delta di variazione rispetto allo scenario attuale, da uno a tre anni.

## RISULTATI

Sulla base del modello di calcolo costruito sono state effettuate delle simulazioni per valutare l'impatto economico derivante dalla variazione delle quote di mercato di Eutirox®, all'interno del mercato dei farmaci per il trattamento dell'ipotiroidismo.

Aumentando le quote di mercato di Eutirox® nei tre anni oggetto di indagine rispettivamente del 2,5%, 5% e 7,5%, la spesa complessiva dei dosaggi di Eutirox® a carico del SSN diventerebbe di 42.433.792 €, 43.354.663 € e 44.167.581 €; il totale della spesa farmaceutica complessiva di tutte le forme di levotiroxina si modificherebbe di conseguenza nei tre anni secondo il seguente schema: 84.429.975 €, 79.547.078 € ed 74.515.753 €. Si verificherebbe quindi un minor impatto dei costi a carico del SSN pari a 4.673.548 € in meno il primo anno, 9.322.561 € il secondo anno e 13.914.740 € il terzo anno, per un risparmio complessivo per il SSN nell'orizzonte di analisi di 27.910.849 € (Tabella 4).

**TABELLA 2**

Previsione dei costi diretti sostenuti dal SSN per i farmaci per la cura dell'ipotiroidismo

Molecola	2023	2024	2025
Eutirox®	41.398.822 €	41.290.155 €	41.086.122 €
Levotiroxina DOC®	9.024 €	9.000 €	8.956 €
Levotiroxina Teva®	1.153.956 €	1.150.927 €	1.145.239 €
Levotirsol®	13.653.924 €	13.618.084 €	13.550.791 €
Tiche®	0 €	0 €	0 €
Tifactor®	1.402.874 €	1.399.191 €	1.392.277 €
Tirosint®	31.484.924 €	31.402.281 €	31.247.108 €
<b>TOTALE annuo</b>	<b>89.103.523 €</b>	<b>88.869.639 €</b>	<b>88.430.494 €</b>
<b>TOTALE 3 anni</b>		<b>266.403.655 €</b>	

**TABELLA 3**

Previsione dei costi a carico del paziente per classe di farmaco per la cura dell'ipotiroidismo

Molecola	2023	2024	2025
Eutirox®	15.835.046 €	15.793.482 €	15.715.439 €
Levotiroxina DOC®	0 €	0 €	0 €
Levotiroxina Teva®	0 €	0 €	0 €
Levotirsol®	0 €	0 €	0 €
Tiche®	19.743.988 €	19.692.162 €	19.594.854 €
Tifactor®	0 €	0 €	0 €
Tirosint®	0 €	0 €	0 €
<b>Totale annuo</b>	<b>35.579.034 €</b>	<b>35.485.644 €</b>	<b>35.310.293 €</b>
<b>Totale 3 anni</b>		<b>106.374.971 €</b>	

**TABELLA 4**

Simulazione dei costi a carico del SSN in funzione della variazione delle quote di mercato di Eutirox® (+2,5% anno 2023, +5% anno 2024, +7,5% anno 2025)

Molecola	2023	2024	2025
Eutirox®	42.433.792 €	43.354.663 €	44.167.581 €
Levotiroxina DOC®	7.993 €	6.944 €	5.887 €
Levotiroxina Teva®	999.193 €	842.215 €	684.459 €
Levotirsol®	12.076.639 €	10.471.795 €	8.854.679 €
Tiche®	0 €	0 €	0 €
Tifactor®	1.261.114 €	1.116.417 €	970.212 €
Tirosint®	27.651.243 €	23.755.044 €	19.832.935 €
<b>TOTALE annuo</b>	<b>84.429.975 €</b>	<b>79.547.078 €</b>	<b>74.515.753 €</b>
<b>TOTALE 3 anni</b>		<b>238.492.807 €</b>	
<b>DELTA annuo</b>	<b>-4.673.548 €</b>	<b>-9.322.561 €</b>	<b>-13.914.740 €</b>
<b>DELTA 3 anni</b>		<b>-27.910.849 €</b>	

Analoga simulazione è stata condotta anche considerando il solo punto di vista del paziente. Aumentando le quote di mercato di Eutirox® nei tre anni oggetto di indagine rispettivamente del 2,5%, 5% e 7,5%, la spesa complessiva dei dosaggi di Eutirox® a carico del paziente diventerebbe 16.230.923 €, 16.583.156 € e 16.894.097 €; il totale della spesa farmaceutica complessiva a carico del paziente si modificherebbe di conseguenza nei tre anni secondo il seguente schema: 33.832.932 € per il 2023, 32.002.607 € per l'anno 2024 ed 30.111.555 € per l'anno 2025.

Si verificherebbe quindi un minor impatto dei costi a carico del paziente pari a 1.746.102 € in meno per il primo anno, 3.483.037 € per il secondo anno e 5.198.739 € per il terzo anno, portando i pazienti ad avere un ipotetico risparmio complessivo di 10.427.877 € nell'arco dei tre anni di analisi (Tabella 5).

Per rendere ancora più completa la valorizzazione economica è stata condotta un'ulteriore simulazione prendendo in considerazione sia il trend di crescita del mercato dei farmaci per l'ipotiroidismo (1,7% come media dati<sup>15,16</sup>) che la stima dei pazienti che acquistano a proprie spese (*out of pocket*) il farmaco rimborsato dal SSN.

Ad oggi la stima del numero di questi pazienti risulta essere di circa 1.100.000.<sup>17</sup> È stata considerata, in modalità conservativa, solo una quota parte di questi pazienti nel modello economico di calcolo, pari a 200.000 nel caso base (circa il 20%).

I risultati di quest'ultima simulazione evidenziano ulteriori risparmi sia per il SSN, con un risparmio complessivo per i tre anni di 30.251.436 € (Grafico 1) che per il paziente, con un risparmio complessivo per i tre anni di 11.302.353 € (Grafico 2).

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Per testare la robustezza delle valorizzazioni economiche dei casi base è stata condotta un'analisi di sensibilità, considerando sia il punto di vista del SSN che quello del paziente, variando diversi parametri del modello.

Nella prima analisi di sensibilità (Grafico 3) il punto di vista è quello del SSN; si è voluto testare l'impatto delle variazioni del costo del farmaco e delle MS di Eutirox® sul territorio nazionale sempre confrontandosi con la diversa tendenza rispetto al caso base. Sono stati fatti variare i costi del  $\pm 20\%$  e sono state assunte simulazioni crescenti di assorbimento del mercato di Eutirox® nei tre anni oggetto di analisi.

In tutte le simulazioni il risultato evidenzia un risparmio per il SSN che cresce al crescere dell'impiego di Eutirox®.

Anche nella seconda analisi di sensibilità (Grafico 4) il punto di vista è quello del SSN; in questa analisi oltre alla crescita del mercato di Eutirox® (1,5%; 3% e 4,5% rispettivamente per gli anni 2023, 2024, 2025) si è voluta testare la popolazione di pazienti con ipotiroidismo che potenzialmente risulta trattata.



**TABELLA 5**

Simulazione dei costi a carico del paziente in funzione della variazione delle quote di mercato di Eutirox® (+2,5% anno 2023, +5% anno 2024, +7,5% anno 2025)

Molecola	2023	2024	2025
Eutirox®	16.230.923 €	16.583.156 €	16.894.097 €
Levotiroxina DOC®	0 €	0 €	0 €
Levotiroxina Teva®	0 €	0 €	0 €
Levotirsol®	0 €	0 €	0 €
Tiche®	17.602.010 €	15.419.451 €	13.217.458 €
Tifactor®	0 €	0 €	0 €
Tirosint®	0 €	0 €	0 €
<b>TOTALE annuo</b>	<b>33.832.932 €</b>	<b>32.002.607 €</b>	<b>30.111.555 €</b>
<b>TOTALE 3 anni</b>		<b>95.947.094 €</b>	
<b>DELTA annuo</b>	<b>-1.746.102 €</b>	<b>-3.483.037 €</b>	<b>-5.198.739 €</b>
<b>DELTA 3 anni</b>		<b>-10.427.877 €</b>	

Si è tenuto conto sia delle variazioni dei trend di crescita della popolazione con ipotiroidismo (da 1,5% sino al 4,5%) che della variazione della popolazione con ipotiroidismo che attualmente paga la terapia e non usufruisce del SSN. Conservativamente nel caso base sono stati considerati 150.000 pazienti, il numero totale di coloro che utilizzano i farmaci *out of pocket* risulta essere di 1.100.000,<sup>17</sup> pertanto nell'analisi di sensibilità si arriva gradualmente al valore reale utilizzando valori intermedi.

Anche nella seconda analisi di sensibilità tutte le simulazioni restituiscono un risparmio per il SSN che cresce al crescere del numero dei pazienti trattati.

L'analisi di sensibilità condotta secondo il punto di vista del SSN ha dimostrato per entrambe le tipologie di osservazione la solidità del modello proposto. Variando i principali parametri sottoposti ad analisi, l'ordine finale dei risultati proposti non cambia.

Grafico 5 e Grafico 6 mostrano le stesse analisi di sensibilità dal punto di vista del paziente.

Anche l'analisi di sensibilità condotta secondo il punto di vista del paziente ha dimostrato per entrambe le tipologie di osservazione la solidità del modello proposto. Variando i principali parametri sottoposti ad analisi, l'ordine finale dei risultati proposti non cambia e il paziente consegue sempre un risparmio economico.

## DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

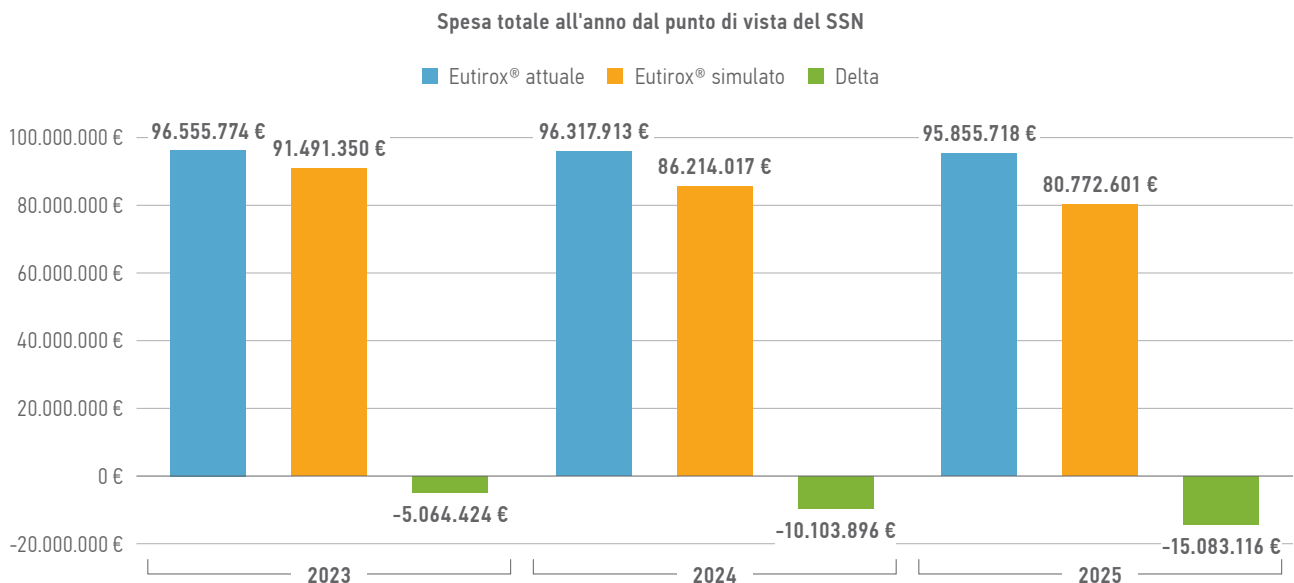
È stata condotta un'analisi di impatto dei costi diretti a carico del SSN per il trattamento dell'ipotiroidismo. La terapia di elezione è la somministrazione dell'ormone sostitutivo levotiroxina (LT4), la quale si trova nel mercato con diversi brand, formulazioni e dosaggi. Attualmente, Eutirox® copre la maggior parte del mercato, e presenta un elevato livello di aderenza.<sup>2</sup>

La levotiroxina ha un indice terapeutico ristretto, motivo per il quale gli enti regolatori hanno ristretto le specifiche richieste ai farmaci in commercio, così da garantire al paziente di ricevere la dose appropriata di LT4 richiesta per la cura dell'ipotiroidismo, evitando sotto o sovradosaggi. A tal fine, Eutirox® è stato opportunamente riformulato, garantendo così maggiore sicurezza ed efficacia. Le compresse di nuova formulazione presentano una stabilità fino a 3 anni entro l'intervallo di variabilità ammesso del 95%-105%.

Negli ultimi 9 anni il consumo di ormoni tiroidei ha subito un lento e progressivo aumento. A fronte di un aumento contenuto dei consumi (CAGR: +2,1%), si registrano variazioni più significative in termini di spesa (CAGR: +7,9%), con un aumento del 13,7% rispetto al 2021. Per la levotiroxina, che rappresenta la quasi totalità della prescrizione del sottogruppo, va sottolineato come il costo medio per DDD sia aumentato del 8,8% per un maggior ricorso a specialità più costose.<sup>16</sup>

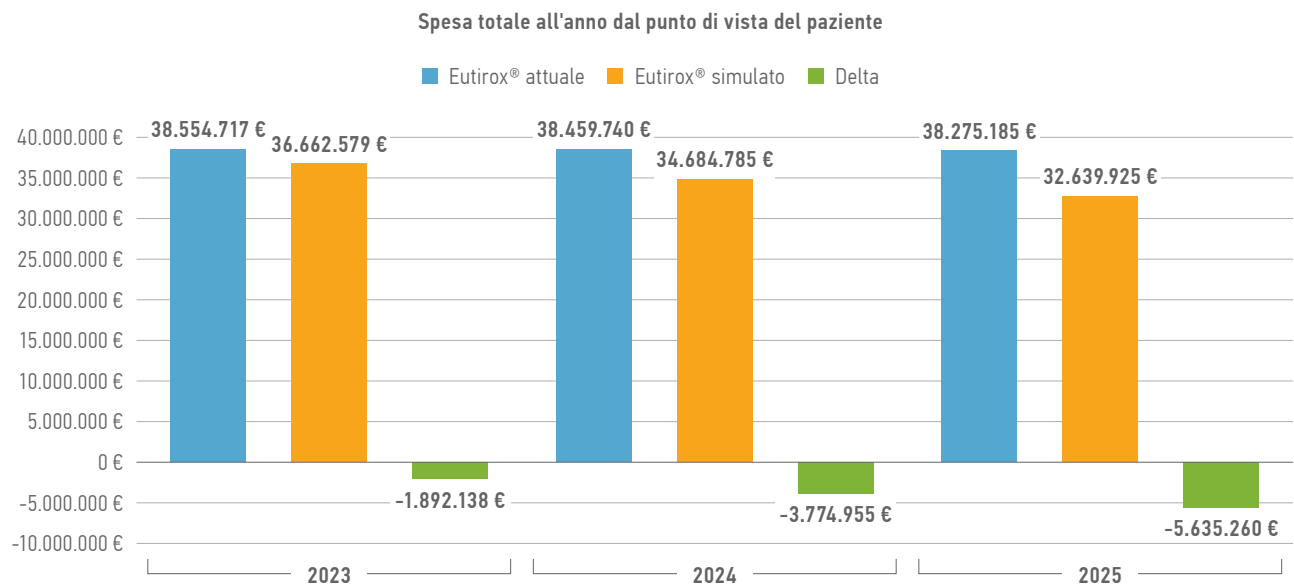
**GRAFICO 1**

Simulazione dei costi dal punto di vista del SSN in funzione della variazione delle quote di mercato di Eutirox® (+2,5% anno 2023, +5% anno 2024, +7,5% anno 2025), del tasso di crescita del mercato dei farmaci per l'ipotiroidismo (+1,7%) e della quota di pazienti out of pocket (200.000)



**GRAFICO 2**

Simulazione dei costi dal punto di vista del paziente in funzione della variazione delle quote di mercato di Eutirox® (+2,5% anno 2023, +5% anno 2024, +7,5% anno 2025), del tasso di crescita del mercato dei farmaci per l'ipotiroidismo (+1,7%) e della quota di pazienti out of pocket (200.000)



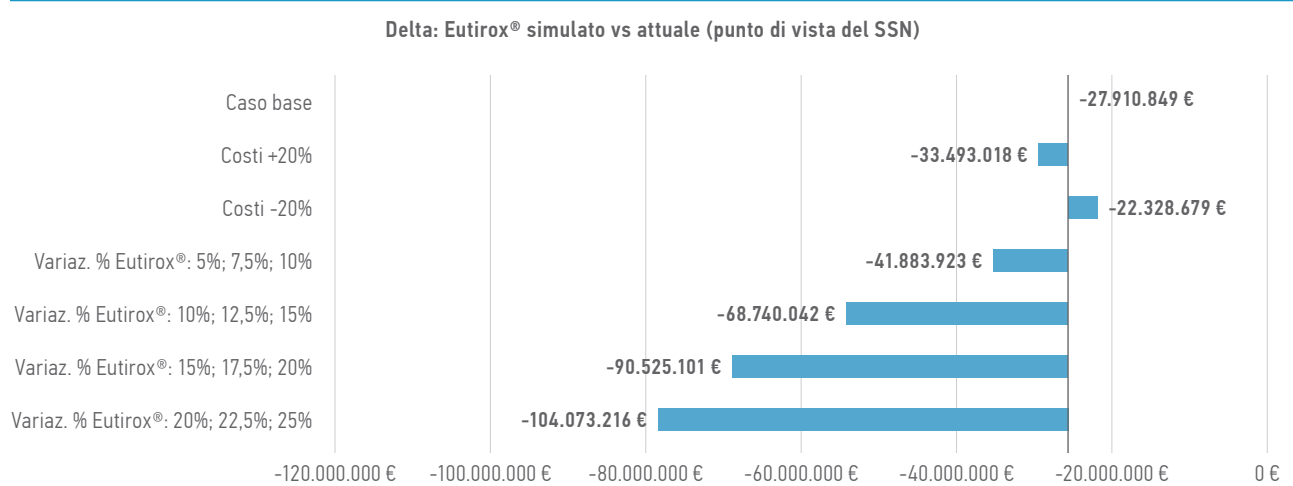
Eutirox® ha un costo contenuto rispetto le nuove formulazioni, soluzioni orali e capsule molli, che hanno costi molto elevati rispetto alle compresse. Inoltre, non ci sono evidenze conclusive di possibili vantaggi univoci derivanti dall'uso di soluzioni orali e capsule molli.<sup>10</sup>

È importante indagare sulla farmacocinetica di queste formulazioni e condurre analisi di costo-efficacia prima di modificare le linee guida.<sup>10,18</sup>

In particolare, la nostra analisi di Budget impact fa emergere in modo evidente come l'incremento di 1

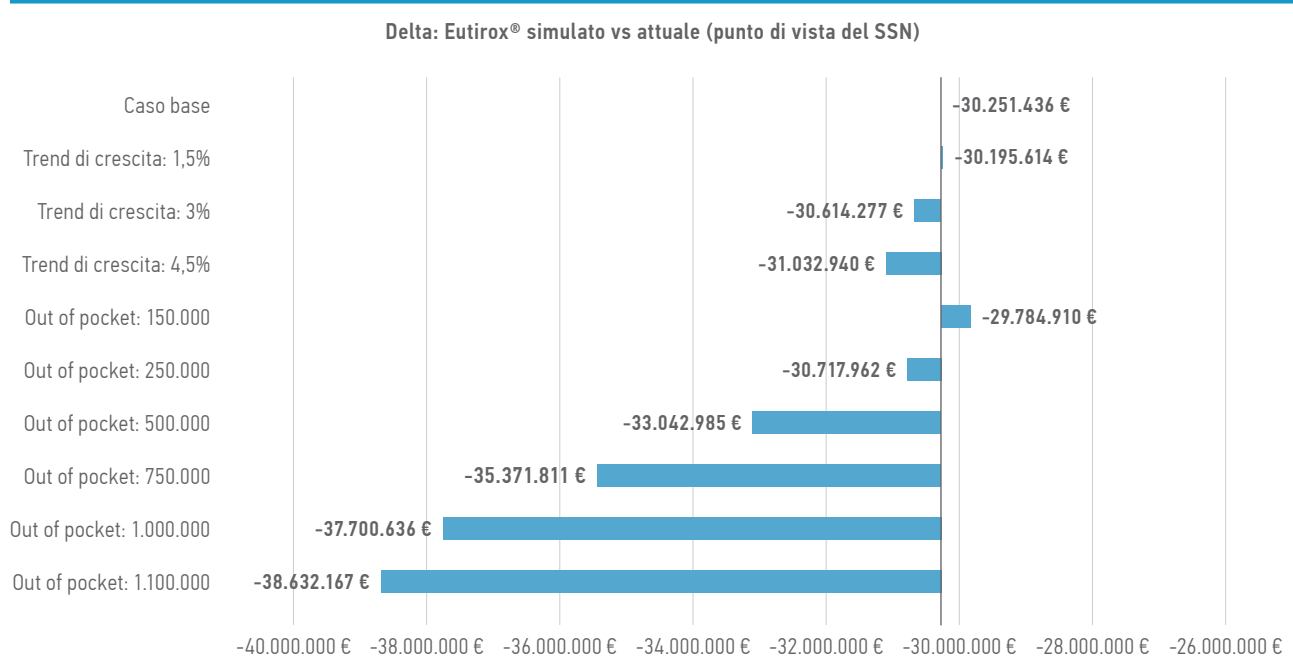
**GRAFICO 3**

Analisi di sensibilità di crescita delle MS di Eutirox®



**GRAFICO 4**

Analisi di sensibilità di crescita delle MS di Eutirox® e della popolazione con ipotiroidismo

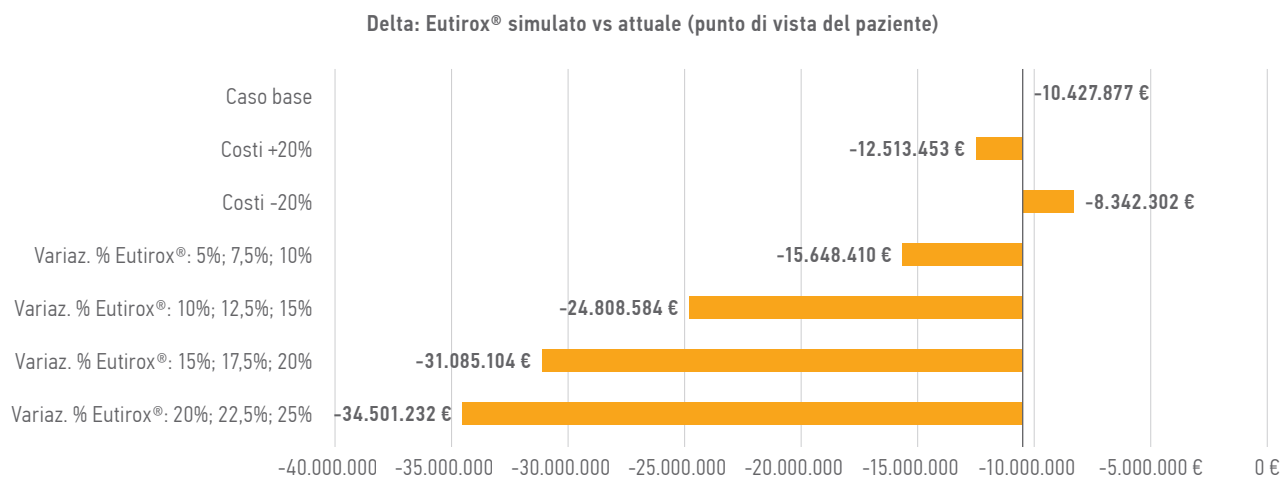


punto percentuale della quota di mercato di Eutirox® consenta al sistema sanitario di risparmiare il valore di 1.869.419 €; l'incremento del 2% di quota di mercato sempre per Eutirox® comporti un risparmio di 3.738.838 €, ossia il doppio e così per quote successive di incremento. Per quanto concerne invece il riflesso dei risultati dello studio proposto nella pratica clinica, affinché si possano raggiungere effettivamente i risultati ri-

portati negli scenari di simulazione, occorre che la terapia con Eutirox® sostituisca gradualmente altre terapie. Ciò comporterebbe lo svantaggio di dover monitorare i livelli di ormoni tiroidei e di TSH nelle 4-6 settimane successive allo switch, con un possibile conseguente aumento dei costi indiretti del SSN e dei costi totali<sup>19</sup> che andrebbe in parte a ridurre i vantaggi economici a lungo termine dello switch a levotiroxina.

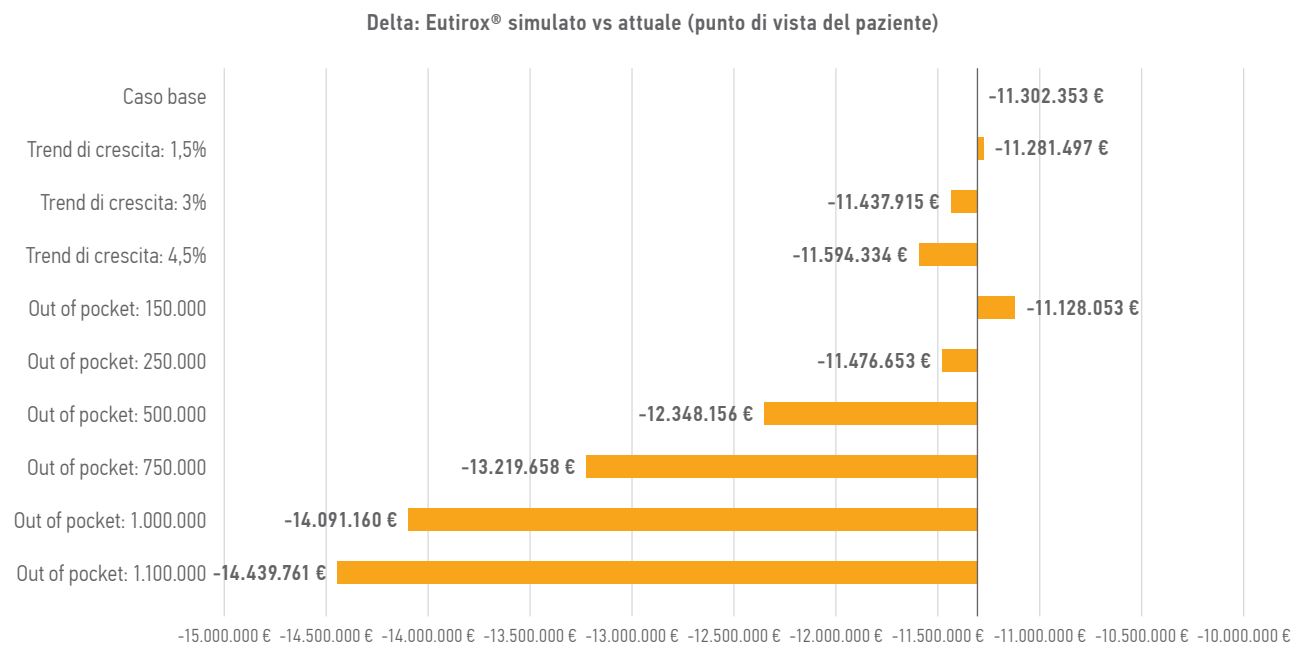
**GRAFICO 5**

Analisi di sensibilità di crescita delle MS di Eutirox®



**GRAFICO 6**

Analisi di sensibilità di crescita delle MS di Eutirox® e della popolazione con ipotiroidismo



Le criticità evidenziate per il trattamento con levotiroxina riguardano il suo assorbimento, che può variare con la contemporanea assunzione di cibo e altri farmaci. Le indicazioni per ovviare questo problema sono di assumerlo lontano dai pasti e dall'assunzione di altre medicine.<sup>10</sup> Peraltro, non essendo dimostrato che esistono vantaggi farmacocinetici o clinici derivanti dall'impiego delle nuove formulazioni in soluzione

o in capsule,<sup>10</sup> anche per queste ultime permane l'indicazione della somministrazione giornaliera a digiuno, per garantire l'assorbimento ottimale del principio attivo. È anche importante sottolineare a riguardo che l'aderenza alla terapia è elevata indipendentemente dal tipo di formulazione usata, se solida, liquida o in capsule molli.<sup>2</sup>

L'analisi di impatto sul budget presentata ha dimostrato

l'effetto economico generato dall'uso di Eutirox® nella popolazione target in studio e i potenziali benefici, in termini di riduzione di spesa associabili all'incremento 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.

Il presente lavoro ha posto l'attenzione sul burden economico associato all'impiego delle diverse forme farmaceutiche di levotiroxina e ha dimostrato come un graduale incremento di Eutirox® nell'uso di questi farmaci potrebbe rivelarsi fonte di risparmi significativi nel medio-lungo periodo, tanto da ammontare in diverse centinaia di milioni di euro.

I risultati della simulazione di questa analisi hanno evidenziato come si realizzerebbe un risparmio sia per il SSN che per la popolazione aumentando le quote

di mercato e continuando a mantenere la terapia con Eutirox®.

Le evidenze relative all'impatto economico e in termini di salute, generato dall'impiego di levotiroxina e dall'incremento di uso di Eutirox® e dalle sue positive conseguenze economiche, dovrebbe essere spunto di approfondimento per future analisi e studi in ambito di pratica clinica, attraverso future analisi basate su dati reali, utilizzando anche dati amministrative. 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 nei casi di ipotiroidismo in Italia.

## DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato svolto con il contributo di Merck Serono S.p.A.

## BIBLIOGRAFIA

1. Shahid MA, et al. Physiology, Thyroid Hormone. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29763182.
2. Cappelli C, et al. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients With Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 23;9:699.
3. Mendes D, et al. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019 Jun;8(3):130-143.
4. *Farmacologia generale e clinica*, Katzung, XI Edizione italiana, 2021.
5. Gottwald-Hostalek U, Tayrouz Y. Real world clinical experience with a new formulation of levothyroxine engineered to meet new and stricter regulatory requirements. *Curr Med Res Opin*. 2021 Dec;37(12):2093-2098.
6. Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jan;35(1):147-150.
7. Gottwald-Hostalek U, et al. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin*. 2017 Feb;33(2):169-174.
8. OsMed, L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2020, Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf>.
9. Jonklaas J, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec;24(12):1670-751.
10. Nagy EV, et al. New Formulations of Levothyroxine in the Treatment of Hypothyroidism: Trick or Treat? *Thyroid*. 2021 Feb;31(2):193-201.
11. Rapporto Istat. Disponibile al link: <https://www.istat.it/it/files/2023/03/Dinamica-demografica2022.pdf>.
12. AME, *Manuale per la valutazione e l'inquadramento delle patologie della tiroide*. Disponibile al link: [https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/manuali/2011/download\\_file\\_195450795.pdf](https://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/manuali/2011/download_file_195450795.pdf).
13. IQVIA IMF e IMFO, YTD Dic 2022.
14. Report Istat Indicatori Demografici. Anno 2022, Apr 2023. Disponibile al link: <https://www.istat.it/it/files//2023/04/indicatori-anno-2022.pdf>.
15. OsMed, L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>.
16. OsMed, L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Disponibile al link: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>.
17. IQVIA, ricerca di mercato, *Eutirox® brand performance and market assessment through RWD*, Feb 2023.
18. Chaker L, et al. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562.
19. Katz M, et al. Healthcare costs associated with switching from brand to generic levothyroxine. *Am Health Drug Benefits*. 2010 Mar;3(2):127-34. PMID: 25126314; PMCID: PMC4106520.





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)