

# *Burden of Disease of Breast Cancer in Italy: a Real-World Data analysis*

Mennini FS <sup>1,2</sup>, Marcellusi A <sup>1</sup>, Sciattella P<sup>1</sup>, Nardone C<sup>1</sup>, Ragonese A<sup>1</sup>, Cattel F<sup>3</sup>,  
D'Antona R<sup>4</sup>, Del Mastro L<sup>5</sup>, Gori S<sup>6</sup>, Perrone G<sup>7</sup>, Migliorini R<sup>8</sup>, Trabucco Aurilio M<sup>9</sup>

1. *Economic Evaluation and HTA (EEHTA-CEIS), Faculty of Economics, University of Rome “Tor Vergata”, Italy.*
2. *Department of Accounting and Finance at Kingston University, London, UK*
3. *Direttore della Farmacia Ospedaliera della Azienda Ospedaliero-Universitaria della Città della Salute e della Scienza di Torino*
4. *EUROPA DONNA ITALIA*
5. *IRCCS Ospedale Policlinico San Martino Università degli Studi di Genova*
6. *Oncologico IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella*
7. *Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia - Università Campus Bio-Medico di Roma*
8. *Coordinamento generale medico-legale, Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS), Roma*
9. *Dipartimento di medicina e scienze sanitarie, Università del Molise, Campobasso*

## **Sommario**

PROGETTO .....	1
Sommario.....	2
ABSTRACT .....	3
Introduzione.....	4
Dati e metodi .....	6
Risultati.....	11
Beneficiari e costi delle prestazioni previdenziali.....	15
Stima dei beneficiari e dei costi delle prestazioni assistenziali .....	16
Discussione.....	19
Conclusioni.....	21

## **ABSTRACT**

### **Objective**

The aim of this study was to estimate the socio-economic burden of breast cancer in Italy from the National Health Service (costs of hospitalizations, drugs and other costs borne by the NHS) and to identify different treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patient with metastatic breast cancer.

### **Methods**

The economic analysis was based on the costs incurred by the NHS from 2010 to 2018, and by the Social Security System from 2014 to 2019. The analysis was based on the Hospital Information System (HIS), and on the National Social Security Institute databases; patients affected by a primary malignant neoplasm, carcinoma in situ, or secondary malignant neoplasm of the breast were considered. The results of the analysis were discussed during a focus group with a panel of experts who validated the cost model for breast cancer and identified the distribution of different treatment pattern by hormone receptors and HER2 status.

### **Results**

Results show that more than 79,000 women were hospitalized for breast cancer every year, with an overall cost for hospitalization of about €275 million per year. Considering per patient direct costs, breast cancer at the primary stage cost €9.342 per year, in situ €5.577 while secondary neoplasms cost €11.086, with an average total economic burden of €384 million per year. From the social welfare perspective, the expenditure amounted to € 600 million per year, for almost 36.000 social security beneficiaries, and 36.300 civil incapacity beneficiaries.

### **Conclusions**

This analysis focused on the economic impact of breast cancer in Italy, showing that an advanced stage of the disease was associated with a higher cost (both direct and indirect).

## **Introduzione**

Il Tumore della Mammella (TM) rappresenta la forma di neoplasia più frequente nella popolazione femminile; ogni anno le nuove diagnosi in Italia sono circa 55.000 [1] e rappresentano il 30% di tutti i tumori femminili. Oggi, in Italia, sono circa 800.000 le donne con una diagnosi di TM, pari al 44% di tutte le donne con una diagnosi precedente di cancro; questo rappresenta un importante problema di salute pubblica per il Sistema sanitario Nazionale (SSN). [2]

Se da una parte si assiste negli ultimi anni ad un leggero aumento nella frequenza dei casi [1], legato verosimilmente ad un maggiore utilizzo di indagini diagnostiche e *screening* della popolazione, dall'altra, la diagnosi viene ormai effettuata nella maggior parte dei casi in fase precoce, quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni che arriva all'87% [1].

Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale delle pazienti con malattia metastatica (circa 37.000 oggi in Italia) è infatti notevolmente aumentata [1,3].

In diversi studi è emerso come il TM rappresenti la forma tumorale con il costo più alto, in particolare quando allo stadio metastatico, seguita dal tumore al colon-retto, alla prostata e tumore polmonare [4-7]. Nel 6-7% dei casi il tumore si presenta metastatico già in fase di diagnosi. La diagnosi si basa su una triplice valutazione: clinica, *imaging* e istopatologica tissutale. Viene inoltre valutata con metodica immunohistochimica (IHC) l'espressione dei recettori ormonali (recettori per estrogeni - ER, e per progesterone - PR), lo stato di amplificazione del gene del recettore 2 del fattore umano di crescita epiteliale (HER2) e l'espressione della relativa proteina.

Il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2) è uno dei più importanti biomarcatori predittivi e lo stato del recettore ormonale (HR) è cruciale anche nella gestione e prognosi della malattia [3].

All'importante *burden* epidemiologico di questa malattia, si associa un *burden* economico rilevante in termini di costi diretti ed indiretti sul sistema sociale italiano. Uno studio del 2021[8] ha stimato che oltre 75 mila donne vengono ospedalizzate ogni anno e che vi siano circa 29 mila beneficiari di prestazioni sociali. Per queste sole due voci di spesa, il *burden* economico annuo in Italia ammonta a oltre 530 milioni di euro.

La valutazione dei costi associati al TM assume una rilevanza centrale nell'ottica di favorire la pianificazione di interventi e strategie di prevenzione mirate ad evitare la progressione verso la malattia metastatica ed individuare il trattamento appropriato per ogni fase della patologia.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di sviluppare un modello di *Cost of Illness* (CoI) in grado di stimare i costi che il Sistema sanitario Nazionale (SSN) e previdenziale deve sostenere ogni anno per la gestione sanitaria delle pazienti attraverso le fonti disponibili in letteratura (costi ospedalizzazioni, farmaci, prestazioni specialistiche e prestazioni previdenziali). L'analisi ha cercato di estrapolare dati aggiornati dai *database* amministrativi regionali e fornire dati aggiornati sulle prestazioni previdenziali.

## ***Dati e metodi***

### ***Fonti dei dati***

L’analisi è stata condotta utilizzando *real world data* provenienti dal flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) nazionali e dai *database* amministrativi sanitari (DAS) della ASL Umbria 2.

Il flusso SDO, disponibile per il periodo 2010-2018, contiene informazioni relative a tutti gli episodi di ricovero avvenuti in strutture pubbliche o private accreditate presenti sul territorio nazionale. La SDO comprende informazioni anagrafiche e cliniche del paziente, per il quale è disponibile un codice identificativo anonimizzato. Le diagnosi e le procedure eseguite durante il ricovero sono classificate mediante il sistema internazionale delle malattie (ICD-9-CM).

I DAS della ASL Umbria 2 comprendevano dati provenienti dal flusso SDO, dal *database* della specialistica ambulatoriale e di laboratorio, contenente informazioni relative alle prestazioni diagnostiche e terapeutiche svolte presso presidi ambulatoriali pubblici e privati accreditati, e dal flusso della farmaceutica, contenente informazioni relative all’erogazione di farmaci da parte delle farmacie pubbliche e private (farmaceutica convenzionata) e dalle strutture sanitarie (farmaceutica diretta e per conto).

Attraverso codice identificativo univoco e anonimo dell’assistito è stato effettuato un *linkage* deterministico tra le differenti fonti amministrative per il periodo di analisi 2010-2018.

## **Metodi**

La popolazione in studio è stata individuata selezionando tutti i ricoveri acuti e post-acuti, di donne con età compresa tra i 18 e i 100 anni, e diagnosi principale o secondaria di “Carcinomi in situ della mammella” (ICD-9-CM 233.0) e/o “Tumori maligni della mammella della donna” (ICD-9-CM 174.xx) e/o “Tumori maligni secondari della mammella” (ICD-9-CM 198.81). La popolazione è stata stratificata in tre gruppi di diagnosi (tumore in situ, tumore primario e tumore secondario/metastatico) in funzione della diagnosi presente nei ricoveri selezionati; qualora nello stesso anno una paziente presentasse più diagnosi di interesse, l’attribuzione è stata effettuata in base alla gravità della stessa secondo l’ordine tumore secondario, primario e carcinoma in situ.

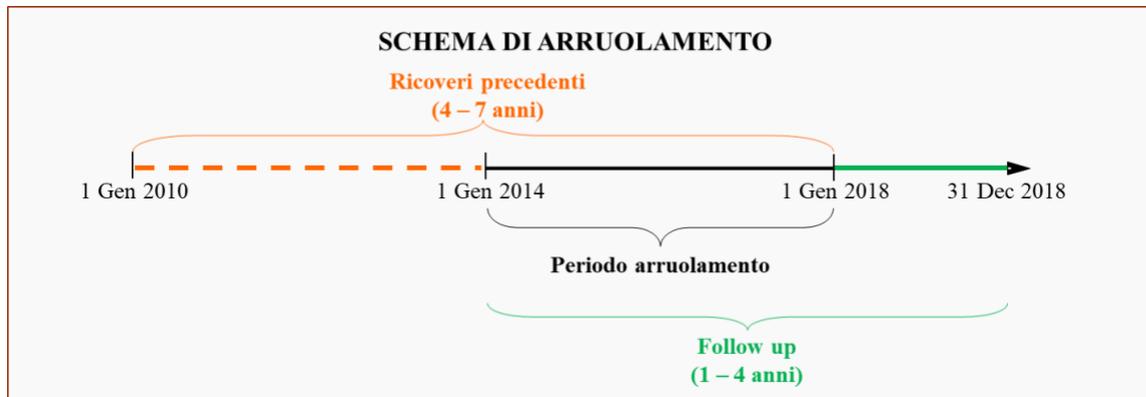
Per ogni anno è stato stimato il numero di pazienti ospedalizzate, il numero di ricoveri totali e la risultante spesa a carico del SSN. La valorizzazione dei ricoveri è stata effettuata sulla base del tariffario nazionale per la remunerazione delle prestazioni ospedaliere (DM 18 ottobre 2012).

Per il periodo 2014-2018 è stato, inoltre, calcolato il numero annuale di casi incidenti a 5 anni, escludendo tutti i soggetti con un pregresso ricovero con diagnosi di tumore alla mammella nei 5 anni precedenti.

L’analisi è stata replicata sulla base dei dati della ASL Umbria 2. In questo caso, mediante procedure di *record linkage* tra le diverse fonti di dati è stato possibile stimare la spesa a carico del SSN relativa ad assistenza ospedaliera, farmaceutica e specialistiche ambulatoriale e di laboratorio. La valorizzazione delle prestazioni è stata effettuata sulla base delle tariffe regionali di rimborso vigenti al momento della erogazione

Per la ASL Umbria 2 è stata effettuata un’analisi longitudinale individuando la coorte di pazienti con un primo ricovero per TM nel periodo 2014-2017 (ricovero indice) (Figura 1). Ogni paziente è stata seguita per un periodo massimo di 4 anni, con fine del *follow-up* al 31 dicembre 2018.

## Schema di arruolamento dei pazienti - analisi longitudinale



Per i tre gruppi di diagnosi e per tipologia di spesa (Ospedaliera, Farmaceutica convenzionata, Farmaceutica diretta, Specialistica) sono stati stimati i costi a carico del SSN a 1, 2, 3 e 4 anni dal primo ricovero, oltre al tempo medio di *follow-up* (giorni persona).

### ***Dati e Metodi analisi costi sociali***

Il sistema previdenziale italiano è caratterizzato da un assetto dicotomico che comprende da un lato le prestazioni di natura assistenziale, in favore di «tutti i cittadini inabili al lavoro e sprovvisti dei mezzi necessari per vivere» (art. 38 Cost.), e dall'altro quelle a carattere previdenziale in senso stretto, in favore dei lavoratori affetti da patologie croniche.

Per quanto riguarda la previdenza sociale in senso stretto, tutte le categorie lavorative iscritte all'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS) hanno diritto, in caso di malattia, di beneficiare, a seguito di una domanda, di una delle due prestazioni previdenziali erogate: l'Assegno Ordinario di Invalidità (AOI), per coloro la cui capacità lavorativa è ridotta a meno di un terzo (invalidità tra il 67% e il 99%), e la Pensione di Inabilità (PI) in favore di coloro per i quali viene accertata l'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa (invalidità al 100%).

Per quanto riguarda le tutele assistenziali, esse sono in favore di cittadini a cui viene riconosciuta l’invalidità civile. Si considerano invalidi civili i cittadini affetti da minorazioni congenite o acquisite, anche a carattere progressivo che abbiano subito una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore ad un terzo o, se minori di anni 18, che abbiano difficoltà persistenti a svolgere i compiti e le funzioni proprie della loro età (l.118/1971). I benefici di natura economica previsti sono: l’Assegno mensile per invalidi parziali, la Pensione di Inabilità per invalidi totali, e l’Indennità di Accompagnamento. Quest’ultima è l’unica prestazione economica di natura assistenziale a cui si può accedere a prescindere dalle proprie condizioni reddituali, ma per ottenerla deve essere riconosciuta oltre all’inabilità totale (100%) “l’impossibilità di deambulare senza l’aiuto permanente di un accompagnatore” o “la necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani” (L. 18/80). Per la stima dei beneficiari e dei costi relativi alle prestazioni previdenziali in favore di soggetti affetti da TM, sono state utilizzate le banche dati INPS contenenti le domande presentate ogni anno, dal 2014 al 2019, e i relativi giudizi (di accoglimento o reiezione) espressi dai dirigenti medici, con l’indicazione della diagnosi prevalente e di un’eventuale diagnosi secondaria in base alla classificazione internazionale delle malattie, nona revisione (ICD-9-CM).

A partire da questi dati sono stati stimati i beneficiari per anno, ipotizzando che le ripartizioni percentuali tra le diverse patologie delle domande accolte e delle prestazioni erogate (e quindi del numero di beneficiari) siano sostanzialmente uguali. Ottenuti i beneficiari, si è proceduto con la stima dei costi attraverso il metodo della simulazione Monte Carlo, che permette di calcolare una serie di realizzazioni del fenomeno in esame, in questo caso la spesa sostenuta, al variare del valore dei parametri di riferimento, ovvero la distribuzione percentuale dei beneficiari per tipologia di gestione previdenziale e gli importi annui. L’importo di ciascuna prestazione, infatti, non dipende dal tipo di patologia, ma dalla tipologia di gestione del fondo previdenziale.

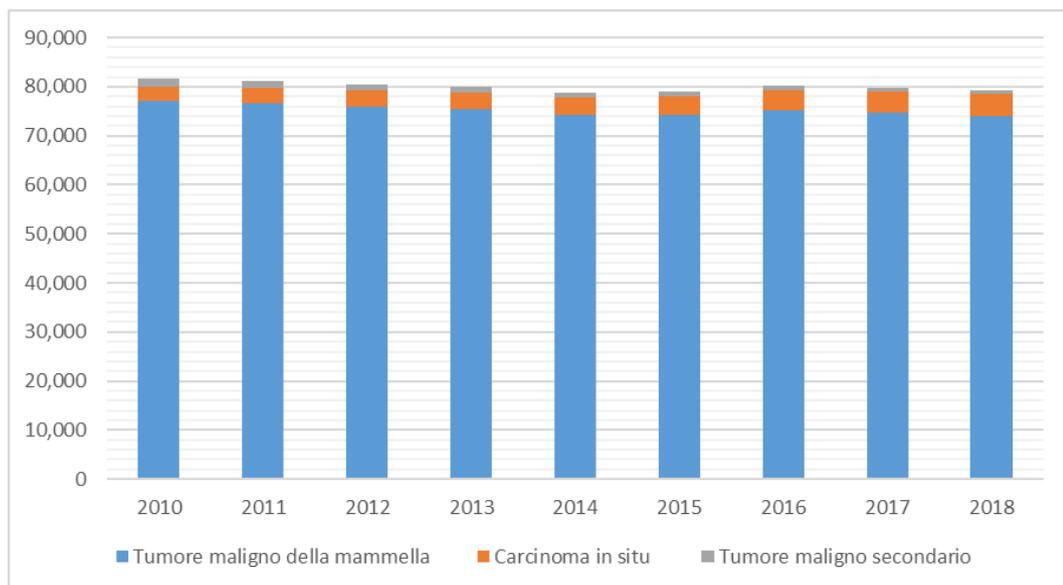
Anche per l’analisi e la stima del numero di beneficiari e dei costi relativi alle prestazioni assistenziali, la base di dati è rappresentata dai verbali dei riconoscimenti sanitari, disponibili nelle banche dati del coordinamento medico legale dell’INPS. Ciascun verbale riporta alcune caratteristiche del richiedente quali età, sesso e regione di residenza, la diagnosi espressa in base alla codifica ICD-9-CM, e il relativo giudizio sul grado di invalidità espresso dalla commissione medico-legale. Il periodo considerato va dal 2016 al 2019 e, i verbali sono stati selezionati in base alla diagnosi. Le analisi e le stime sono state effettuate considerando le domande accolte con le stesse diagnosi, identificate tramite gli stessi codici ICD-9-CM, utilizzate per l’analisi dei ricoveri.

## Risultati

### Costi diretti

In Italia, nel periodo in studio, sono state ospedalizzate circa 75.230 ogni anno (2,89 per 1.000 residenti donne maggiorenni), i casi incidenti a 5 anni sono risultati in media 63.722 con un'età media pari a 63 anni. Il *trend* del numero di pazienti ospedalizzate per anno mostra un decremento dei casi sino al 2014, un aumento tra il 2014 e il 2016 e una nuova riduzione dal 2016 al 2018. In particolare, si riduce sensibilmente il numero di pazienti ospedalizzate con diagnosi di tumore maligno primario e secondario, mentre aumenta il numero di diagnosi di carcinoma in situ (figura 1).

Figura 1 - Distribuzione dei soggetti ospedalizzati per anno - Italia



Fonte: elaborazioni EEHTA CEIS, 2021

Il numero medio di ricoveri per paziente è pari a 1,3 per le pazienti con carcinoma in situ e tumore maligno, ed è leggermente più alto per i tumori secondari (1,6). La spesa media annua a carico del SSN è risultata pari a ca. € 276 milioni per le sole ospedalizzazioni, il costo medio per soggetto è pari a € 2.491 per i carcinomi, sale a € 4.272 per i tumori maligni primari e a € 5.292 per i tumori secondari (tabella 1).

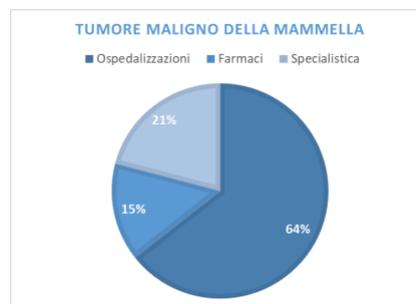
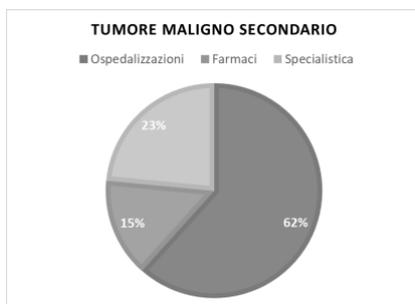
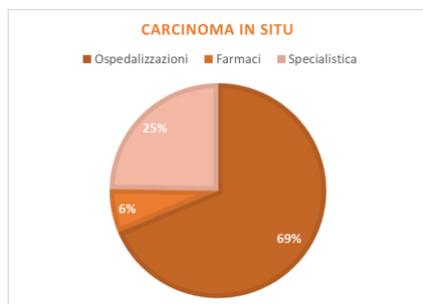
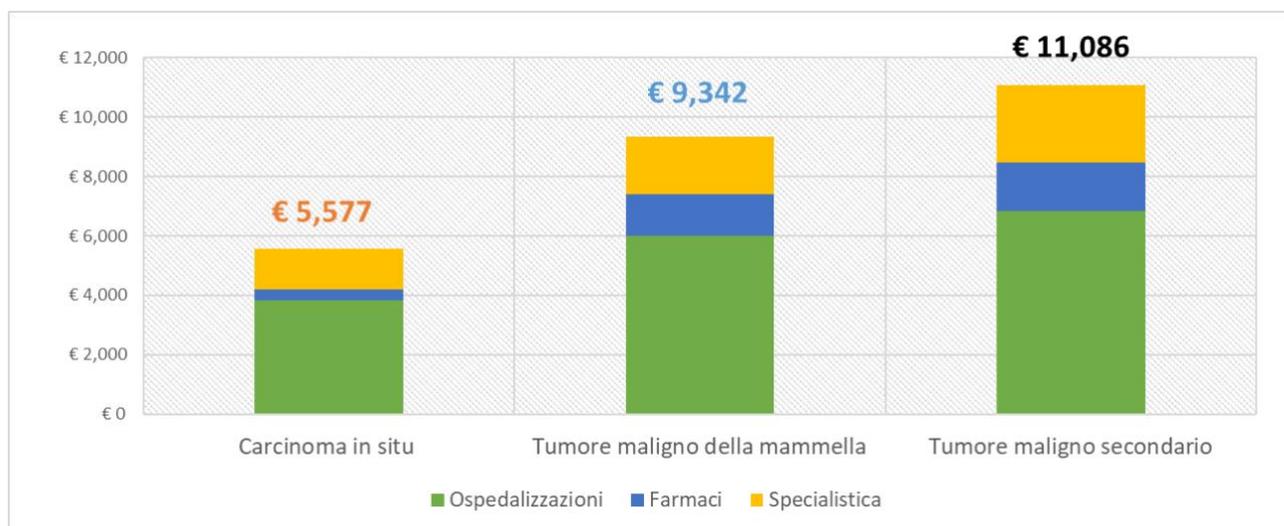
Tabella 1 - Costi medi annui - Italia

	TM	Carcinoma in situ	TM secondario	TOTALE
Media costo annuo	€ 263.613.867	€ 8.857.671	€ 3.483.703	€ 275.955.242
Media costo per soggetto	€ 4.272	€ 2.491	€ 5.292	€ 4.233
Media costo per ricovero	€ 2.688	€ 2.188	€ 3.082	€ 2.673

Fonte: elaborazioni EEHTA CEIS, 2021

Considerando anche le voci di costo dovute all’assistenza farmaceutica e specialistica ambulatoriale, partendo dall’analisi *real world* della ASL Umbria 2, il costo medio per paziente è risultato pari a €5.577 per i carcinomi in situ, €9.342 per i tumori maligni della mammella e €11.086 per i tumori secondari (figura 2).

Figura 2 - Costi diretti sanitari medi per paziente per anno



Fonte: elaborazioni EEHTA CEIS, 2021

È stata effettuata, utilizzando i dati dell'ASL Umbria 2, un'analisi longitudinale dei costi delle pazienti incidenti per il periodo 2014-2018. L'analisi è stata condotta su un campione di 1.597 pazienti (figura 3) e mostra come i costi diretti sanitari delle pazienti diagnosticate non si fermano al primo anno di gestione e trattamento della malattia ma crescono maniera lineare anche negli anni successivi (+88%, +86% e +151% tra l'anno 1 e 4 rispettivamente per carcinoma in situ, TM e secondario).

Figura 3 - Valorizzazione di costi medi annui per paziente incidente ASL Umbria 2 – Costi diretti cumulati follow-up 4 anni da ricovero indice



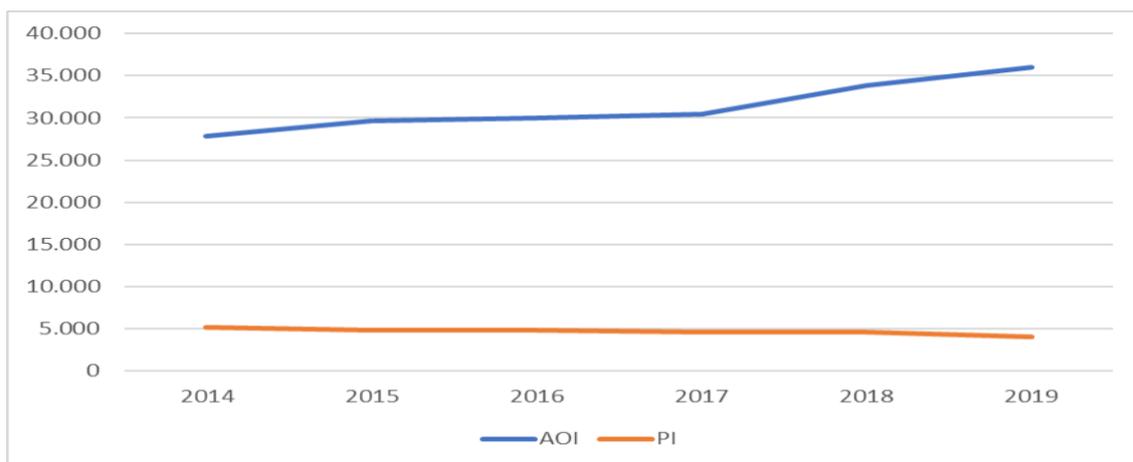
Fonte: elaborazioni EEHTA CEIS, 2021

## *Costi sociali*

### Beneficiari e costi delle prestazioni previdenziali

Il modello ha stimato ca. 36.000 beneficiari totali di prestazioni previdenziali in media ogni anno dal 2014 al 2019 con diagnosi di TM: circa 31.300 sono relative ad AOI (87% dei beneficiari), circa 4,600 si riferiscono a PI (13%). Nel tempo si osserva un andamento crescente per gli AOI (+29% nel periodo considerato) e decrescente per le PI (-21%). Complessivamente i beneficiari sono aumentati del 21% dal 2014 al 2019. La Figura 4 rappresenta graficamente l’andamento delle prestazioni erogate.

Figura 4 - Andamento temporale dei beneficiari per tipologia di prestazione previdenziale. 2014-2019



Fonte: Elaborazioni EEHTA-CEIS su dati INPS

I costi legati all’erogazione di tali prestazioni, riportati nella Tabella 2, mostrano come il tumore primario copre la quasi totalità rispetto a quello In situ e al secondario. Dal 2014 al 2019, si rileva per gli AOI un costo medio annuo pari a ca. € 291,8 milioni ed una crescita del 37%, mentre per le PI un costo medio annuo di € 62, milioni e una decrescita del 19%. I costi totali per i 6 anni dovuti agli AOI e alle PI ammontano rispettivamente a € 1,751 miliardi e a € 377 milioni, che equivalgono ad una spesa totale a carico del sistema previdenziale di € 2,127 miliardi nel periodo di studio.

Tabella 2 - Costo medio annuo, variazione e costo totale delle prestazioni previdenziali per i tumori considerati

Tipologia di Tumore	Prestazione	Costo medio annuo	Variazione 2014-2019	Costo totale 2014-2019
TM	AOI	€ 290.281.169	37%	€ 1.741.687.013
	PI	€ 62.180.071	-19%	€ 373.080.428
Carcinoma In situ	AOI	€ 1.011.051	-10%	€ 6.066.307
	PI	€ 56.415	-	€ 338.491
TM Secondario	AOI	€ 475.854	95%	€ 2.855.123
	PI	€ 525.798	-100%	€ 3.154.787
Totale	AOI	€ 291.768.074	37%	€ 1.750.608.442
	PI	€ 62.762.285	-19%	€ 376.573.707

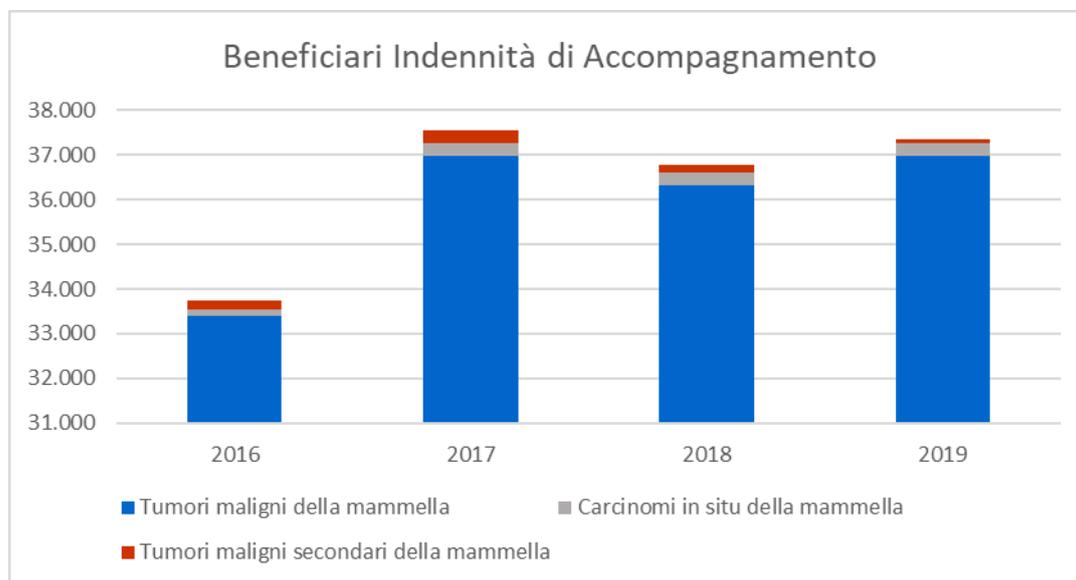
Fonte: Elaborazioni EEHTA-CEIS su dati INPS

#### Stima dei beneficiari e dei costi delle prestazioni assistenziali

La stima dei beneficiari e dei costi relativi alle prestazioni di natura assistenziale segue il metodo utilizzato per quelle di natura previdenziale, che confronta le domande accolte per le patologie in esame, con il totale delle prestazioni liquidate dall'INPS per tutti i tipi di patologia, e con il totale delle prestazioni vigenti nell'anno oggetto di analisi.

I beneficiari di IdA per una diagnosi di tumore maligno della mammella risultano essere in media circa 36.000 l'anno (Figura 5), quelli con diagnosi di carcinoma in situ ca. 240 l'anno e, infine, quelli con diagnosi di tumore maligno secondario della mammella ca. 200 l'anno. In termini di costi a carico del sistema previdenziale, tali prestazioni comportano una spesa annua media di ca. € 225 milioni ogni anno (Tabella 3).

Figura 5 - Beneficiari Indennità di Accompagnamento



Fonte: Elaborazioni EEHTA-CEIS su dati INPS

Tabella 3 - Stima dei costi relativi all'Indennità di Accompagnamento, 2016-2019

	Costi medi annui	Costi totali 2016-2019	Variaz % 2016-2019
TM	€ 222.241.845	€ 888.967.379	12%
Carcinoma in situ	€ 1.470.155	€ 5.880.621	116%
TM secondario	€ 1.202.148	€ 4.808.590	-53%
Totale	€ 224.914.148	€ 899.656.591	12%

Fonte: Elaborazioni EEHTA-CEIS su dati INPS

## Cost of Illness

Applicando i costi medi per paziente e diagnosi emersi dall’analisi dei dati della ASL Umbria 2 all’intera popolazione nazionale e sommando a questi i costi previdenziali ed assistenziali stimati a livello nazionale, possiamo stimare un *burden* economico delle pazienti con TM pari a € 963 milioni annui (tabella 4). Di questi, circa il 60% sono attribuibili a prestazioni assistenziali e previdenziali, il 29% è associato al costo per la gestione delle ospedalizzazioni e la restante quota parte associata a prestazioni specialistiche e farmaci.

Tabella 4 - Costi totali medi annui – Italia

	Costi diretti sanitari			Costi sociali		
	Ospedalizzazioni	Farmaci	Specialistica	Previdenziale	Assistenziale	TOTALE
Carcinoma in situ	€ 8.857.671	€ 1.243.921	€ 4.647.520	€ 1.067.466	€ 1.470.155	€ 17.286.733
Tumore maligno della mammella	€ 263.613.867	€ 41.499.816	€ 58.739.220	€ 352.461.240	€ 222.241.845	€ 938.555.988
Tumore maligno secondario	€ 3.483.703	€ 841.514	€ 1.327.022	€ 1.001.652	€ 1.202.148	€ 7.856.038
<b>TOTALE</b>	<b>€ 275.955.241</b>	<b>€ 43.585.250</b>	<b>€ 64.713.762</b>	<b>€ 354.530.358</b>	<b>€ 224.914.148</b>	<b>€ 963.698.759</b>

Fonte: elaborazioni EEHTA CEIS, 2021

## **Discussione**

Lo scopo di questo studio era quello di stimare il *burden* economico del carcinoma mammario in Italia nella prospettiva sociale (costi legati alle ospedalizzazioni, ai farmaci e altri costi a carico del SSN e costi previdenziali ed assistenziali). L’analisi ha consentito di stimare un *burden* economico a carico del sistema sociale italiano pari a circa 1 miliardo di euro annui per la gestione di oltre 80 mila pazienti. Ancora, l’analisi longitudinale condotta su un campione di soggetti a livello regionale, ha consentito di stimare l’andamento dei costi diretti sanitari per un orizzonte temporale di 4 anni dal ricovero indice mostrando come l’incremento di spesa cumulata di questi pazienti sia costante e lineare nel corso del tempo (fino a +150% della spesa tra il primo ed il quarto anno di *follow-up*).

La nostra analisi è in linea con quanto pubblicato in altri studi che hanno utilizzato una simile metodologia. Lo studio di Francisci et al 2020 [9] analizza un campione di oltre 49.000 pazienti afferenti al registro tumore ed individua una percentuale di costo delle ospedalizzazioni sui costi diretti sanitari superiore al 55%. (nella nostra analisi circa il 60%). L’analisi sui dati di registro risulta coerente con le nostre stime anche sulla distribuzione dei costi rispetto alla fase della malattia (15,2% dei pazienti erano in una fase iniziale di malattia, il 79,7% nella fase intermedia e il 5,1% nella fase metastatica).

Rispetto a quanto già presente in letteratura, il presente lavoro consente di ottenere tre principali aggiornamenti in grado aggiungere aspetti conoscitivi rilevanti per i decisori. Il primo riguarda l’aggiornamento dei dati considerati. Il primo lavoro di Mennini et al 2021 [8] considerava dati nel periodo 2008-2016, che rappresentano un orizzonte temporale lungo e rilevante per la stima degli andamenti dei costi, ma che non forniscono un quadro aggiornato della realtà italiana). La presente analisi considera, di contro, un aggiornamento dei dati al periodo 2016 – 2018 (fino al 2019 per i dati previdenziali ed assistenziali) chiudendo un orizzonte di oltre 10 anni e mostrando un quadro più aggiornato della realtà italiana molto utile ai decisori per pianificare e programmare in maniera adeguata.

Questo può essere ritenuto rilevante anche rispetto al fatto che dal 2020 in poi le prestazioni risultano altamente inficcate dall'emergenza pandemica che mascherano e confondono la reale spesa sostenuta per il tumore della mammella nella prospettiva sociale.

Un secondo importante aggiornamento di questa analisi è sicuramente quello di aver aggiunto voci di costo al *burden* economico. In termini di costi diretti sanitari sono stati inclusi i costi dei farmaci dispensati dalle farmacie (diretta e convenzionata) e le prestazioni specialistiche mentre nei costi indiretti sono stati integrati i costi per le prestazioni assistenziali erogate dal sistema previdenziale nazionale. Ancora, ai costi previdenziali (prestazioni sociali riservate ai lavoratori) sono state aggiunte le prestazioni assistenziali (allargate a tutta la popolazione) che, per la prima volta, vengono quantificate ed associate a diversi livelli di gravità della malattia.

Il terzo aggiornamento riguarda l'analisi longitudinale per la stima dei costi diretti. La sola stima dei costi annui rappresenta una informazione importante da fornire ai decisori ma rimane parziale in una patologia che ha allungato la sua speranza di vita grazie all'innovazione tecnologica dei farmaci indicati per tale patologia ed alla prevenzione. La nostra analisi ha consentito di stimare, attraverso dati *real world*, l'evoluzione dei costi nel corso dei 4 anni dalla presa in carico dei pazienti con tumore della mammella in tre diversi stati di malattia. Il costo diretto sanitario dei pazienti con tumore metastatico aumentano del 150% tra il primo ed il quarto anno di *follow-up*. Questo mette in luce come la presa in carico di questi pazienti e la corretta gestione di questi pazienti sia rilevante anche dal punto di vista economico ed anche della qualità della vita. La capacità di migliorare la qualità di vita di questi pazienti ed il minor ricorso alle ospedalizzazioni (quasi 50% della spesa totale) potrebbe generare un percorso virtuoso dal punto di vista economico generando una riduzione di spesa per questa voce di costo che garantirebbero un re-investimento delle risorse per l'utilizzo di farmaci e tecnologie sempre più efficaci e innovative.

Le stime considerate in questa analisi sono soggette ad alcuni limiti. Un primo limite è legato al fatto che la stima economica rappresenta una sottostima del peso economico della malattia. I *database* utilizzati, infatti, non hanno consentito la stima dei costi per farmaci ospedalieri. Alcune stime effettuate da IQVIA riportano un costo annuo per l’acquisto dei farmaci oncologici dedicati al trattamento dell’HER2+ di oltre 452 milioni di euro [10].

Un secondo limite riguarda l’utilizzo di fonte di dati differenti che possono generare distorsioni delle stime. Tuttavia, l’integrazione dei dati nazionali delle SDO con i dati regionali dei *database* amministrativi di specialistica e farmaceutica, può essere sostenuta dal fatto che i dati regionali di incidenza dei casi di ospedalizzazione sono sostanzialmente sovrapponibili rispetto al dato nazionale per cui il processo di inferenza non sembrerebbe portare a rischi elevati di errore.

Un ultimo limite riguarda la stima dei costi dovuti alle prestazioni previdenziali ed assistenziali: il metodo utilizzato infatti, non permette di tenere in considerazione la sopravvivenza dei pazienti, dunque il periodo durante il quale, dopo il riconoscimento, continuano a beneficiare della prestazione.

## **Conclusioni**

Lo studio ha confermato che i costi del cancro al seno aumentano con il progredire dello stadio della malattia, come già riportato in letteratura [11,12]. Infatti, se si considera il carcinoma mammario secondario, questo è associato a un costo totale inferiore che è però relato al numero inferiore di pazienti, mentre il costo per paziente risulta essere il più elevato a causa della maggiore gravità della malattia.

Ancora, i risultati confermano che oggi, a causa sia dei programmi di *screening* che consentono una diagnosi precoce che del trattamento precoce dei pazienti, la disabilità e la mortalità TM stanno subendo una importante e costante contrazione [(una diagnosi precoce accompagnata da una presa in carico precoce sembra ridurre fortemente la disabilità associata all’ottenimento di una PI (100% di inabilità)].

Considerando il contesto odierno, in cui TM rappresenta una minaccia meno pericolosa rispetto ad altre malattie dello stesso gruppo, questo fenomeno può giustificare, da un lato, il trend decrescente del numero annuo di ricoveri, e dall’altro, l’alto numero di AOI e la maggiore crescita registrata per questo beneficio previdenziale rispetto alle PI. Viene, quindi, riconosciuta l’invalidità (che non è una prestazione permanente) e sempre più raramente l’inabilità. In termini di allocazione di risorse questo si traduce in una crescita della capacità lavorativa con evidenti vantaggi in termini di riduzione della perdita di produttività. Ne consegue un aumento dell’aspettativa di vita e della qualità di vita (QoL) per le stesse pazienti con una riduzione, nel medio lungo periodo, dei costi diretti e indiretti [13].

È su questi aspetti che potrebbero focalizzarsi gli studi futuri che dovrebbero permettere di selezionare la modalità (tecnologiche ed organizzative) meno invasive e più efficaci per le pazienti, garantendo una riduzione dei costi totali (diretti ed indiretti) nel medio lungo periodo.

## Bibliografia

- [1] I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM.
- [2] Istituto Superiore di Sanità. *The Figures of Cancer in Italy 2019*. Available online: <https://www.epicentro.iss.it/tumori/pdf/NC2019-operatori-web.pdf>
- [3] DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, et al. . *Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey*. J Comp Eff Res 2012;1:453–63. 10.2217/cer.12.43
- [4] Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, et al. *Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis*. Lancet Oncol. 2007;1165:74.
- [5] Barron JJ, Quimbo R, Nikam PT, et al. *Assessing the economic burden of breast cancer in a US managed care population*. Breast Cancer Res Treat. 2008;367:377.
- [6] Foster TS, Miller JD, Boye ME, et al. *The economic burden of metastatic breast cancer: a systematic review of literature from developed countries*. Cancer Treat Rev 2011;37:405–15.
- [7] Bermejo de Las Heras, B., Cortes Ramon Y Cajal, J., Galve Calvo, E., de la Haba Rodriguez, J., Garcia Mata, J., Moreno Anton, F., Pelaez Fernandez, I., Rodriguez-Lescure, A., Rodriguez Sanchez, C. A., Ruiz-Borrego, M., Remak, E., Barra, M., Rivero, M., & Soto Alvarez, J. (2020). *The economic burden of metastatic breast cancer in Spain*. European journal of hospital pharmacy : science and practice, 27(1), 19–24. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001453>
- [8] Mennini FS, Trabucco Aurilio M, Gazzillo S, Nardone C, Sciattella P, Marcellusi A, Migliorini R, Sciannamea V, Piccioni A, Bolcato M, Barni S. *An Analysis of the Social and Economic Costs of Breast Cancer in Italy*. Int J Environ Res Public Health. 2021 Aug 26;18(17):9005.
- [9] Francisci S, Guzzinati S, Capodaglio G, Pierannunzio D, Mallone S, Tavilla A, Lopez T, Busco S, Mazzucco W, Angiolini C, Zorzi M, Serraino D, Barchielli A, Fusco M, Stracci F, Bianconi F, Rugge M, Iacovacci S, Russo AG, Cusimano R, Gigli A. *Patterns of care and cost profiles of women with breast cancer in Italy: EPICOST study based on real world data*. Eur J Health Econ. 2020 Sep;21(7):1003-1013.
- [10] IQVIA
- [11] Sun, L.; Legood, R.; Dos-Santos-Silva, I.; Gaiha, S.M.; Sadique, Z. *Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review*. PLoS ONE. 2018, 13, e0207993.

[12] Campbell, J.D.; Ramsey, S.D. *The costs of treating breast cancer in the US: A synthesis of published evidence*. *Pharmacoeconomics* 2009, 27, 199–209.

[13] Mennini FS, Sciattella P, Nardone C, Gazzillo S. “*Le patologie tumorali con la più alta incidenza in Italia e le procedure di screening. Sintesi delle evidenze desumibili dai contributi della letteratura internazionale nell’ultimo decennio (2009-2018)*”. Progetto EEHTA del CEIS con fondi Ministero della Salute 2018-2019.2019.