

Valutazione dell'impatto dei medicinali plasmaderivati sull'utilizzo delle risorse sanitarie a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e sulla spesa sociale

A cura di
Bini C, Sciattella P

CEIS - Economic Evaluation and HTA (EEHTA), Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"



Indice

<i>Executive summary</i>	4
Introduzione	5
Metodi e fonti di dati utilizzate	6
Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con PID	7
Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con SID	8
Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina	8
Dati di costo impiegati nell'analisi	11
Stima dei costi evitati.....	13
Conclusioni	16
Bibliografia	18

Indice delle tabelle

Tabella 1 - Evidenze di efficacia dei MPD provenienti da studi osservazionali pubblicati in letteratura	10
Tabella 2 - Parametri di costo utilizzati nell'analisi.....	12
Tabella 3 - Costi medi per paziente prima e dopo l'inizio del trattamento con i MPD	14
Tabella 4 - Costi totali associati ai pazienti con PID e Deficit di alfa-1-antitripsina prima e dopo l'inizio del trattamento con i MPD	15

Executive summary

La crescente domanda di medicinali plasmaderivati (MPD), dovuta principalmente all'invecchiamento della popolazione e all'ampliamento delle indicazioni terapeutiche, solleva preoccupazioni circa la disponibilità di plasma e alla sostenibilità economica complessiva. Una valutazione limitata alla sola spesa farmaceutica risulta però insufficiente per cogliere appieno l'impatto economico derivante da un impiego sempre più crescente dei MPD. Risulta fondamentale infatti tener conto anche dei costi diretti associati alla gestione clinica delle patologie per cui i MPD sono indicati e dei costi indiretti derivanti dalla perdita di produttività dei pazienti a causa della malattia. Il presente studio ha analizzato tali costi in tre patologie per cui i MPD rappresentano l'unica strategia di trattamento disponibile: l'immunodeficienza primaria, l'immunodeficienza secondaria e il deficit di alfa-1-antitripsina. I dati presenti in letteratura mostrano che l'uso dei MPD riduce significativamente il consumo di risorse sanitarie e gli eventi clinici osservati prima e durante il trattamento. Tramite la valorizzazione economica di tali evidenze, lo studio ha permesso di ottenere una stima dei costi diretti e indiretti potenzialmente evitabili grazie all'utilizzo dei MPD con riferimento a ciascuna patologia in analisi. In particolare, l'analisi dei costi ha fatto emergere come l'utilizzo dei MPD nei pazienti pediatrici con PID potrebbe generare una riduzione del costo medio per paziente in termini di costi diretti e indiretti (escluso il costo di acquisizione dei MPD) pari al 78%, mentre per i pazienti con PID di tutte le età, per i pazienti con SID e per i pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina, è stata stimata una riduzione del costo medio totale per paziente derivante dall'utilizzo dei MPD rispettivamente pari a circa il 45%, il 69% e il 49%.

Introduzione

I medicinali plasmaderivati (MPD) svolgono un ruolo cruciale per la profilassi e il trattamento dei pazienti con disturbi della coagulazione, carenze immunitarie, malattie autoimmuni e infiammatorie, disturbi neurologici e una varietà di disturbi da carenza congenita. Mentre per alcune malattie i MPD sono salvavita, per altre sono fondamentali per controllarne l'evoluzione. I trattamenti con MPD possono essere suddivisi in quattro categorie: terapie sostitutive (immunoglobuline polivalenti, immunoglobuline specifiche o iperimmuni, albumina, alfa-1-antitripsina e concentrato di inibitore della C1-esterasi); terapie immunomodulanti (immunoglobuline polivalenti, alfa-1-antitripsina); terapie anti-infiammatorie (immunoglobuline polivalenti, anti-trombina, proteina C attivata); terapie dirette alle funzioni antagoniste delle proteine plasmatiche (concentrato di complesso protrombinico, concentrato di complesso protrombinico attivato) [1].

In Italia, l'approvvigionamento dei MPD finanziato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) può avvenire attraverso due canali: il canale interno, che prevede la raccolta del plasma attraverso i centri trasfusionali del SSN e la lavorazione di questo da parte dell'industria che agisce per conto del SSN in base ad accordi con le reti regionali stipulati sulla base di procedure di acquisto; il canale esterno, che prevede l'approvvigionamento di MPD prodotti con plasma raccolto all'estero. L'Italia ha implementato un programma di autosufficienza del plasma ai sensi della Legge 219/2005, dove il termine autosufficienza si riferisce alla capacità dei sistemi sanitari regionali di soddisfare i propri bisogni di MPD attraverso i prodotti ottenuti dalla lavorazione del plasma raccolto e inviato alle officine di produzione in regime di conto-lavorazione, riducendo l'approvvigionamento dal mercato farmaceutico [2]. Il Centro Nazionale Sangue ha il compito di fornire indicazioni in merito agli obiettivi strategici che il sistema trasfusionale deve perseguire, che includono il raggiungimento e il mantenimento dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati [2].

La crescente domanda di MPD, dovuta all'estensione delle indicazioni terapeutiche e all'invecchiamento generale della popolazione che aumenta il fabbisogno di trattamenti e farmaci, ha sollevato preoccupazioni sulla disponibilità del plasma e sulla sua sostenibilità economica. Tuttavia, una valutazione della sostenibilità economica che considera la valutazione della sola spesa

farmaceutica non è sufficiente per comprendere appieno l'impatto economico derivante da un impiego appropriato di MPD. Infatti, risulta necessario considerare anche tutti gli altri costi associati alla tecnologia che si intende utilizzare, quali i costi diretti legati alla gestione della patologia e i costi indiretti derivanti dalla perdita di produttività a causa della malattia. Questo studio è stato condotto al fine di valutare gli altri costi che ruotano attorno ad alcune patologie per le quali vengono utilizzati i MPD. In particolare, le patologie considerate nell'analisi sono l'immunodeficienza primaria (*Primary Immunodeficiency Disorder - PID*), l'immunodeficienza secondaria (*Secondary Immunodeficiency Disorder - SID*) e il deficit di alfa-1-antitripsina. Le tre patologie sono state selezionate in quanto rappresentative di differenti profili di utilizzo di MPD e di consumo di risorse, consentendo una valutazione complessiva dell'impatto economico che includa costi diretti e indiretti.

Metodi e fonti di dati utilizzate

L'impatto economico derivante dall'utilizzo dei MPD è stato stimato in termini di costi diretti e indiretti associati alla gestione delle patologie oggetto di analisi nella pratica clinica a livello nazionale. A tale scopo, l'efficacia dei MPD valutata in termini di consumo di risorse sanitarie ed eventi clinici evitati è stata tradotta in termini economici. Dalla letteratura scientifica pubblicata sono stati selezionati gli studi osservazionali riportanti la frequenza delle risorse sanitarie o degli esiti clinici osservati prima e durante l'impiego dei MPD; il differenziale di costo tra quanto osservato prima e durante l'impiego dei MPD, ha rappresentato l'impatto economico derivante dall'utilizzo dei MPD.

I costi diretti sono stati stimati attraverso la valorizzazione economica delle risorse sanitarie impiegate per la gestione della malattia o degli esiti clinici ad essa associati. Il costo associato a ciascuna risorsa sanitaria o a ciascun esito clinico è stato stimato moltiplicando la frequenza di utilizzo di ciascuna risorsa sanitaria o la frequenza con cui si manifesta ciascun esito clinico per il rispettivo costo unitario o costo per evento. I costi unitari e per evento sono stati ottenuti da studi pubblicati in letteratura [3-5] e dai tariffari nazionali della specialistica ambulatoriale e delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti [6, 7].

I costi indiretti sono stati calcolati attraverso il metodo dello *Human Capital Approach*, ossia valorizzando i giorni di lavoro persi a causa di ospedalizzazioni, accessi in pronto soccorso (PS) e visite di controllo.

Tali costi sono stati stimati per il paziente con PID, SID o deficit di alfa-1-antitripsina.

Di seguito sono riportate le evidenze provenienti dalla letteratura impiegate ai fini dell'analisi economica.

Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con PID

Con riferimento ai pazienti con PID, sono stati utilizzati gli studi di Ricci et al. 2020 e Riaz et al. 2024 [8, 9]. Il primo, uno studio osservazionale retrospettivo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia sostitutiva con immunoglobuline in pazienti pediatrici con PID in un singolo centro ospedaliero in Italia (Ospedale Pediatrico Universitario Meyer di Firenze) [8]. Lo studio ha arruolato 20 pazienti con PID con età inferiore ai 18 anni, trattati con immunoglobuline somministrate per via endovenosa in un arco temporale di 19 anni (dal 1998 a febbraio 2017). Tra gli endpoint primari vi era il tasso di infezioni batteriche gravi (definite come batteriemia/sepsi, meningite batterica, osteomielite/artrite settica, polmonite batterica e ascesso viscerale) per paziente-anno, prima e durante la terapia sostitutiva. Lo studio ha stimato un tasso di infezioni batteriche gravi prima e durante la terapia sostitutiva con immunoglobuline rispettivamente pari a 0,13 e 0,028 per paziente-anno ($p=0,021$) (Tabella 1).

Lo studio retrospettivo di Riaz et al. 2024, condotto negli Stati Uniti su 1.497 pazienti con errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity - IEI*) ed età media pari a 43,4 anni in trattamento con terapia sostitutiva con immunoglobuline con somministrazione endovenosa, ha valutato l'utilizzo delle risorse sanitarie associate alla gestione delle infezioni ricorrenti o croniche, prima e dopo l'inizio del trattamento [9]. Per i pazienti che hanno iniziato il trattamento tra luglio 2012 e agosto 2019 sono stati osservati i 6 mesi precedenti e i 6 mesi successivi alla data di inizio del trattamento. Nei 6 mesi di trattamento è stata osservata una riduzione del numero di prestazioni sanitarie erogate per la gestione delle infezioni (Tabella 1): il numero medio di ricoveri per paziente è passato da 0,3 a 0,1

($p < 0,001$); la quota di prescrizioni farmaceutiche dall'81,3% al 76,6% ($p < 0,001$), il numero medio di visite ambulatoriali da 2,6 a 1,9 ($p < 0,001$).

Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con SID

Per i pazienti con SID, è stato individuato lo studio di del Campo Guerola et al. 2024, uno studio retrospettivo di coorte condotto al fine di valutare l'impatto economico della terapia sostitutiva con immunoglobuline nei pazienti con SID presso l'Ospedale Clinico San Carlos in Spagna [10]. Lo studio ha confrontato i costi diretti e le assenze dal lavoro legate alla diagnosi e al trattamento dei pazienti con SID per un anno, prima e dopo l'inizio del trattamento con immunoglobuline somministrate per via endovenosa. L'analisi è stata condotta su 21 pazienti, con un'età media di 65 anni all'inizio del trattamento. Lo studio ha evidenziato differenze statisticamente significative tra le risorse sanitarie impiegate prima e durante il trattamento con immunoglobuline. In particolare, i giorni di ospedalizzazione per paziente sono passati da 13,9 nel periodo pre-trattamento a 6,1 dopo l'inizio del trattamento ($p = 0,0459$); il numero di giorni in terapia intensiva per paziente è passato da 2,7 a 0, mentre gli accessi in pronto soccorso per paziente sono stati pari a 2,1 e 1,1 ($p = 0,0152$) (Tabella 1).

Evidenze sull'efficacia dei MPD per il trattamento dei pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina

Con riferimento al deficit alfa-1-antitripsina, è stato individuato lo studio di Barros-Tizón et al. 2012, uno studio osservazionale, retrospettivo condotto su 127 pazienti distribuiti in 41 centri ospedalieri in Spagna al fine di valutare l'effetto della terapia continuativa di integrazione con alfa-1-antitripsina (*alpha-1-antitrypsin* – AAT) nella riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni severe nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e/o enfisema [11]. Lo studio ha confrontato la quota di pazienti con riacutizzazioni severe e la degenza ospedaliera nei 18 mesi precedenti e nei 18 mesi successivi l'inizio del trattamento con inibitori dell'alfa-1-proteinasi. La quota di pazienti che presentavano riacutizzazioni è risultata pari al 59,1% prima dell'inizio della terapia sostitutiva e pari al 44,1% durante il trattamento ($p < 0,005$); nei pazienti con riacutizzazioni gravi la differenza non è risultata statisticamente significativa (46,7% versus 55,4%, rispettivamente).

Tra i pazienti che avevano sperimentato riacutizzazioni, il numero di giorni di ricovero nei reparti ordinari è sceso da 6,7 a 4,6 (Tabella 1). Il costo totale per paziente stimato dallo studio in relazione al numero di giorni di ricovero tra il periodo precedente e successivo l'inizio del trattamento è risultato statisticamente significativo (risparmio sui costi di ospedalizzazione per paziente che ha sperimentato riacutizzazioni pari a € 907, riduzione di circa il 31% rispetto al periodo precedente l'inizio del trattamento, $p < 0,001$).

Tabella 1 - Evidenze di efficacia dei MPD provenienti da studi osservazionali pubblicati in letteratura

PID nei pazienti pediatrici	Prima della IgRT	Durante la IgRT	p-value	Fonte
Tasso di infezioni batteriche gravi per paziente-anno	13%	2,80%	0,021	Ricci et al. 2020 [8]
PID in pazienti con 0-89 anni	Prima della IgRT	Durante la IgRT	p-value	Fonte
Numero di ricoveri per paziente associati alle infezioni (media, follow-up 6 mesi)	0,3	0,1	<0,001	Riaz et al. 2024 [9]
Quota prescrizioni farmaceutiche associati alle infezioni (follow-up 6 mesi)	0,813	0,766	<0,001	
Numero di visite ambulatoriali associati alle infezioni (media, follow-up 6 mesi)	2,6	1,9	<0,001	
SID	Prima della IgRT	Durante la IgRT	p-value	Fonte
Giorni di ospedalizzazione per paziente-anno (media)	13,9	6,1	0,0459	del Campo Guerola et al. 2024 [10]
Giorni in ICU per paziente-anno (media)	2,7	0	-	
Accessi in PS per paziente-anno (media)	2,1	1,1	0,0152	
Deficit di alfa-1-antitripsina	Prima della terapia con integrazione di AAT	Durante la terapia con integrazione di AAT	p-value	Fonte
Quota di pazienti che ha manifestato riacutizzazioni (follow-up 18 mesi)	59,1%	44,1%	< 0,05	Barros-Tizón et al. 2012 [11]
Numero di giorni di ricovero nei pazienti con riacutizzazioni (media, follow-up 18 mesi)	6,7	4,6	-	

IgRT: *Immunoglobulin Replacement Therapy*

Dati di costo impiegati nell'analisi

La tabella 2 riporta i costi unitari impiegati per la valorizzazione degli esiti clinici riportati negli studi precedentemente descritti.

In particolare, per i pazienti pediatrici con PID, il tasso di infezioni batteriche gravi per paziente-anno prima e durante la terapia sostitutiva è stato valorizzato utilizzando la tariffa associata al DRG 091 (polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni) [7]. Per la popolazione totale di pazienti con PID, il numero medio di ricoveri per paziente è stato valorizzato attraverso le tariffe nazionali associate ai DRG 090 e 091 (DRG 091 associato al 77,9% dei pazienti pediatrici, da registro italiano PID [12]), mentre la quota di prescrizioni farmaceutiche e il numero medio di visite ambulatoriali sono stati valorizzati rispettivamente considerando il costo della terapia antibiotica [3] e la tariffa nazionale associata alla visita ambulatoriale di controllo (codice 89.01) [6].

Per quanto riguarda i pazienti con SID, i giorni di ospedalizzazione in ricovero ordinario e il numero di accessi in PS per paziente sono stati valorizzati attraverso il costo medio per giornata di degenza e per accesso in PS ottenuti dal Libro verde sulla spesa pubblica della Ragioneria Generale dello Stato [5], mentre i giorni di ospedalizzazione in terapia intensiva sono stati valorizzati attraverso il costo medio per giornata di terapia intensiva ottenuto dalla letteratura [4]. Infine, per i pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina, il numero di giorni di ricovero nei pazienti con riacutizzazioni è stato valorizzato attraverso il costo medio per giornata di degenza ottenuto dal Libro verde sulla spesa pubblica [5].

I costi indiretti sono stati calcolati valorizzando i giorni persi per le ospedalizzazioni, per le visite ambulatoriali e per gli accessi in PS attraverso il reddito giornaliero medio per paziente occupato. Tale reddito è stato calcolato considerando il reddito giornaliero medio riportato dall'INPS [13], ponderato per la distribuzione per sesso della popolazione residente e il tasso di occupazione stimati da ISTAT [14, 15] (Tabella 2). Laddove nello studio non era riportato il numero dei giorni di degenza, questo è stato ottenuto a partire dalla degenza media riferita a ciascun DRG riportata nel Rapporto SDO 2023 (5 e 8,5 rispettivamente per il DRG 091 e 090) [16]. Per i pazienti pediatrici è stata considerata la perdita di produttività associata ad un caregiver.

I costi provenienti dalla letteratura non sono stati attualizzati al fine di fornire delle stime di costo totale conservative.

Tabella 2 - Parametri di costo utilizzati nell'analisi

Costi diretti	Costo unitario	Fonte	
Ricovero ordinario	1.948,00 €	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (DRG 91 - Polmonite semplice e pleurite, età < 18 anni) [7]	
	2.291,00 €	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti. (DRG 90 – Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni senza CC) [7]	
Terapia antibiotica	382,05 €	Calabria et al. 2022 [3]	
Visita di controllo	17,90 €	Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (codice 89.01) [6]	
Costo medio per giornata di degenza per ricovero ordinario	674,00 €	Libro verde sulla spesa pubblica 2007 – Ragioneria Generale dello Stato [5]	
Costo medio per giornata di degenza per ricovero in terapia intensiva	1.680,59 €	Tan et al. (2012) [4]	
Costo medio per accesso in PS	241,00 €	Libro verde sulla spesa pubblica 2007 – Ragioneria Generale dello Stato [5]	
Costi indiretti	Maschi	Femmine	Fonte
Reddito giornaliero	90,62 €	70,18 €	Reddito giornaliero da INPS [13]ponderato per il numero di occupati calcolato da ISTAT [14]
Quota di occupati	54,8%	38,4%	Calcolata considerando gli occupati sui residenti ISTAT [14, 15]
Valorizzazione giorno di lavoro perso a causa della malattia	49,66 €	26,93 €	Calcolo
	38,02 €		Costo medio ponderato per la distribuzione per sesso dei residenti al 2023

Stima dei costi evitati

La tabella 3 riporta i costi medi per paziente con PID, SID e Deficit di alfa-1-antitripsina prima e durante il trattamento con i MPD. In particolare, con riferimento ai pazienti pediatrici con PID è stata stimata una riduzione dei costi annui diretti e indiretti attribuibile alla terapia sostitutiva con immunoglobuline pari a circa 218 € (-78%) per paziente; per i pazienti con PID, indipendentemente dall'età, è stata stimata una riduzione dei costi totali annui pari a circa 1.012 € (-45%) per paziente. Per i pazienti con SID e deficit di alfa-1-antitripsina è stata stimata una riduzione dei costi totali per paziente attribuibile all'utilizzo dei MPD rispettivamente pari a circa 10.473 € (69%) per paziente all'anno e 1.375 € (49%) per paziente in 18 mesi.

Va sottolineato come le stime ottenute per i pazienti pediatrici con PID e per i pazienti con SID risentono della bassa numerosità dei pazienti arruolati negli studi (20 pazienti pediatrici con PID e 21 pazienti con SID).

Attribuendo tali costi medi per paziente al numero di casi prevalenti stimati a livello nazionale (3.352 pazienti con PID [12] e 11.787 pazienti con deficit di alfa-1-antitripsina [17]) si otterrebbe una riduzione dei costi totali associata all'utilizzo dei MPD pari a 3.390.869 € l'anno e pari a 16.206.693 € in 18 mesi rispettivamente per i pazienti con PID e deficit di alfa-1-antitripsina (Tabella 4). La stessa inferenza non è stata effettuata per i pazienti pediatrici con PID e per i pazienti con SID a causa della bassa numerosità dei pazienti arruolati e della conseguente variabilità dei risultati.

Tabella 3 - Costi medi per paziente prima e dopo l'inizio del trattamento con i MPD

Costo per paziente	Tipologia di costo	Prima del trattamento con MPD	Dopo il trattamento con MPD	Differenziale		Orizzonte temporale	Note	Fonte dati di efficacia
PID (< 18 anni)	Costi diretti	253 €	55 €	-199 €	-78%	1 anno	Ospedalizzazioni per infezioni severe	Ricci et al. 2020 (Italia) [8]
	Costi indiretti	25 €	5 €	-19 €	-78%			
	Totale	278 €	60 €	-218 €	-78%			
PID (tutte le età)	Costi diretti	1.929 €	1.058 €	-871 €	-45%	1 anno	Ospedalizzazioni, visite ambulatoriali e farmaci associati alle infezioni	Riaz et al. 2024 (USA) [9]
	Costi indiretti	329 €	188 €	-141 €	-43%			
	Totale	2.258 €	1.247 €	-1.012 €	-45%			
SID	Costi diretti	14.412 €	4.377 €	-10.036 €	-70%	1 anno	Giorni di degenza in reparto ordinario e terapia intensiva e accessi in PS	del Campo Guerola et al. 2024 (Spagna) [10]
	Costi indiretti	711 €	274 €	-437 €	-61%			
	Totale	15.123 €	4.650 €	-10.473 €	-69%			
Deficit di alfa-1-antitripsina	Costi diretti	2.669 €	1.367 €	-1.302 €	-49%	18 mesi	Numero di giorni di degenza nei pazienti con riacutizzazioni di BPCO	Barros-Tizón et al. 2012 (Spagna) [11]
	Costi indiretti	151 €	77 €	-73 €	-49%			
	Totale	2.819 €	1.444 €	-1.375 €	-49%			

Tabella 4 - Costi totali associati ai pazienti con PID e Deficit di alfa-1-antitripsina prima e dopo l'inizio del trattamento con i MPD

Popolazione	Prevalenza	Tipologia di costo	Prima del trattamento con MPD	Dopo il trattamento con MPD	Differenziale	Orizzonte temporale	Note	Fonte dati di efficacia
PID (tutte le età)	3.352 [12]	Costi diretti	6.464.854 €	3.546.792 €	-2.918.063 €	1 anno	Ospedalizzazioni, visite ambulatoriali e farmaci associati alle infezioni	Riaz et al. 2024 (USA)
		Costi indiretti	1.104.287 €	631.480 €	-472.806 €			
		Totale	7.569.141 €	4.178.272 €	-3.390.869 €			
Deficit di alfa-1-antitripsina	11.787 [17] (*)	Costi diretti	31.457.152 €	16.115.862 €	-15.341.290 €	18 mesi	Numero di giorni di degenza nei pazienti con riacutizzazioni di BPCO	Barros-Tizón et al. 2012 (Spagna)
		Costi indiretti	1.774.500 €	909.097 €	-865.403 €			
		Totale	33.231.651 €	17.024.958 €	-16.206.693 €			

(*) Calcolato applicando il dato proveniente dallo studio di Luisetti et al. 2015 (1 caso su 5.000 abitanti [17]) alla popolazione residente al 2025 [18]

Conclusioni

Tale studio ha tentato di valutare i benefici clinici osservati nella pratica clinica e associati ai MPD da un punto di vista economico, partendo da evidenze già presenti nella letteratura scientifica. In particolare, le stime economiche sono state effettuate in relazione ai pazienti con PID, SID e Deficit di alfa-1-antitripsina poiché tali patologie sono rappresentative di differenti profili di utilizzo di MPD e di consumo di risorse.

Le immunodeficienze primitive costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie che interessano una o più funzioni del sistema immunitario [8]. Più della metà di tutte le PID è caratterizzata da una compromissione della produzione di anticorpi, che comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni [8]. In questi pazienti, le infezioni croniche o ricorrenti delle vie respiratorie superiori e inferiori, la sinusite e l'otite media rappresentano le infezioni più comuni; tuttavia, possono verificarsi anche infezioni batteriche invasive come sepsi, meningite, artrite settica e osteomielite [8]. I pazienti con deficit anticorpali necessitano di una terapia sostitutiva con immunoglobuline per tutta la vita, al fine di prevenire infezioni batteriche gravi e virali, ridurre il numero e la durata delle ospedalizzazioni e minimizzare i giorni di scuola o lavoro persi [19, 20].

Le immunodeficienze secondarie (o acquisite) risultano più diffuse delle PID in quanto molto spesso hanno un'eziologia multifattoriale e risultano associate ad altre patologie e agli effetti del relativo trattamento [21]. Le neoplasie ematologiche, come la leucemia linfatica cronica (CLL), il linfoma e il mieloma multiplo (MM), rappresentano cause frequenti di SID [21]. Tali deficit possono determinare infezioni polmonari ricorrenti e aumentare la suscettibilità a infezioni opportunistiche virali o fungine, nonché a microrganismi multiresistenti (MDRO) [22]. La natura ricorrente di queste infezioni comporta un notevole impatto sia sulla qualità di vita dei pazienti, sia sulle risorse sanitarie impiegate per la gestione della malattia [10].

Il deficit di alfa-1-antitripsina è una condizione eterogenea con un declino variabile della funzione polmonare. Gli studi clinici (RAPID [23] e RAPID-OLE [24]) hanno dimostrato l'efficacia dell'alfa-1 antitripsina somministrata per via endovenosa nel preservare la densità polmonare, valutata mediante tomografia computerizzata. Lo studio di Barros-Tizón et al. ha fatto emergere come alla terapia di potenziamento con concentrati di AAT risulti associata una riduzione dell'incidenza e della

gravità delle esacerbazioni nei pazienti con deficit di AAT, con conseguente diminuzione dei costi legati ai ricoveri ospedalieri [11].

Gli studi inclusi nell'analisi documentano i benefici clinici derivanti dall'utilizzo dei MPD nella pratica clinica. Nel presente lavoro, tali evidenze sono state tradotte in termini economici al fine di quantificare l'impatto dei MPD non solo da un punto di vista di spesa farmaceutica, ma considerando gli altri costi diretti sanitari e i costi indiretti associati alla gestione delle patologie per le quali i MPD risultano indicati.

Bibliografia

1. Strengers, P.F.W., *Evidence-based clinical indications of plasma products and future prospects*. Ann Blood. 2017; 2(20): 1–7.
2. Istituto Superiore di Sanità (ISS), *Rapporti ISTISAN 25/7. Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia*. 2023.
3. Calabria, S., et al., *Acute lower respiratory infections: real-world evidence of antibiotic prescription pattern and costs from a large administrative Italian database*. Fam Pract, 2022. 39(4): p. 669-677.
4. Tan, S.S., et al., *Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology*. Value Health, 2012. 15(1): p. 81-6.
5. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. *Libro verde sulla spesa pubblica. Spendere meglio: alcune prime indicazioni* Available from: https://www.mef.gov.it/ministero/commissioni/ctfp/documenti/Libro_verde_spesa_pubblica.pdf.
6. Ministero della Salute. *Decreto 25 novembre 2024. Definizione delle tariffe relative all'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica*. Feb. 20, 2025]; Available from: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.data PubblicazioneGazzetta=2024-12-27&atto.codiceRedazionale=24A06929&elenco30giorni=true.
7. Ministero della Salute, *Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale*. GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013 - Suppl. Ordinario n. 8.
8. Ricci, S., et al., *Efficacy and safety of human intravenous immunoglobulin 5% (Ig VENA) in pediatric patients affected by primary immunodeficiency*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2020. 34: p. 2058738420943006.
9. Riaz, F., et al., *Initiating immunoglobulin replacement therapy helps reduce severe infections and shifts healthcare resource utilization to outpatient services among US patients with inborn errors of immunity*. J Med Econ, 2024. 27(1): p. 849-857.
10. Guerola, L.D.C., et al., *Economic impact of immunoglobulin replacement therapy in secondary immunodeficiency to hematological cancer: a single center observational study*. Front Immunol, 2024. 15: p. 1413231.
11. Barros-Tizon, J.C., et al., *Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy*. Ther Adv Respir Dis, 2012. 6(2): p. 67-78.
12. Lougaris, V., et al., *The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999-2019)*. J Clin Immunol, 2020. 40(7): p. 1026-1037.

13. Istituto Nazionale della Previdenza Sociale (INPS). *Totale Lavoratori, redditi da lavoro e settimane lavorate nell'anno 2023.*; Available from: <https://servizi2.inps.it/servizi/osservatoristatistici/99/o/465>.
14. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). *Tasso di occupazione per classe di età. Anno 2023.*; Available from: https://esploradati.istat.it/databrowser/#/it/dw/categories/IT1,Z0500LAB,1.0/LAB_OFFER/LAB_OFF_EMPLOY/DCCV_TAXOCCU1/IT1,150_915_DF_DCCV_TAXOCCU1_1,1.0.
15. ISTAT. *Popolazione residente al 1° gennaio 2023.* Available from: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1.
16. Ministero della Salute. *Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2022.* Available from: <https://www.salute.gov.it/new/it/pubblicazione/rapporto-annuale-sullattivita-di-ricovero-ospedaliero-dati-sdo-2023/>.
17. Luisetti, M., et al., *Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation.* COPD, 2015. **12 Suppl 1**: p. 52-7.
18. ISTAT. *Popolazione residente per sesso, età e stato civile al 1° gennaio 2025.* Available from: <https://demo.istat.it/app/?i=POS>.
19. Cunningham-Rundles, C., *Key aspects for successful immunoglobulin therapy of primary immunodeficiencies.* Clin Exp Immunol, 2011. **164 Suppl 2**(Suppl 2): p. 16-9.
20. Yong, P.L., et al., *Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: A working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology.* Clin Immunol, 2010. **135**(2): p. 255-63.
21. Patel, S.Y., J. Carbone, and S. Jolles, *The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management.* Front Immunol, 2019. **10**: p. 33.
22. Allegra, A., et al., *Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia.* Front Immunol, 2021. **12**: p. 738915.
23. Chapman, K.R., et al., *Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2015. **386**(9991): p. 360-8.
24. McElvaney, N.G., et al., *Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE).* Lancet Respir Med, 2017. **5**(1): p. 51-60.