



HTA Focus
Pills of Clinical Governance

ISSN 2531-999X



HTA Focus Volume 9, n.2 (2023): 25-34



HTA Focus - Pills of Clinical Governance

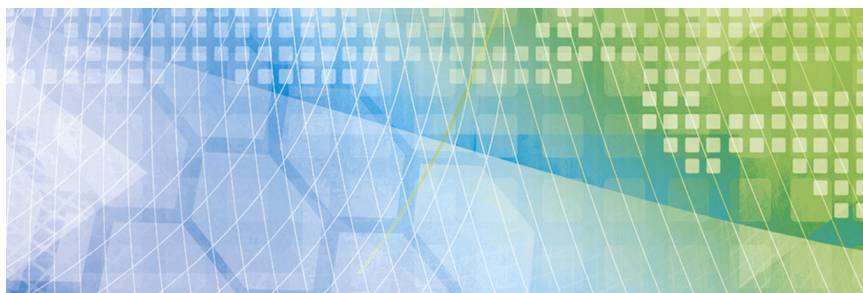
© 2023 CLUSTER s.r.l.

Tutti i diritti riservati.

L'editore e gli Autori hanno fatto ogni sforzo per garantire l'accuratezza del testo ma non si assumono alcuna responsabilità per eventuali errori od omissioni.

Per quanto riguarda i farmaci consultare la scheda tecnica approvata dall'AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco).

I nomi registrati, i marchi ecc., usati nel presente testo, anche quando non contrassegnati come tali, non vanno considerati non protetti dalla legge.





Analisi di impatto sul *budget* dello *switch* da levotiroxina in compresse a soluzione liquida nel contesto italiano

DOI 10.23753/htafocus2023.02.004

Marco Barbieri [1], Gianluca Aimaretti [2]

[1] York Health Economics Consortium, Università di York, York, UK

[2] Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Italia

Abstract

Hypothyroidism can be treated with an appropriate daily dose of levothyroxine but many patients require dose adjustments during the course of therapy. Some published studies showed that a switch from levothyroxine tablets to the soft capsule formulation significantly reduced the number of dose adjustments in patients with inadequately controlled hypothyroidism. Based on the results of these studies, the aim of our analysis is to estimate the economic impact of a switch from levothyroxine tablets to liquid solution, considering the potential reduction in the number of dose adjustments associated with this formulation. An economic model was constructed comparing three scenarios: a scenario without liquid levothyroxine (0%), a scenario with use of liquid levothyroxine at year 2021 market share levels (10.7%), and a scenario with 20% substitution rate from levothyroxine tablets to liquid (20%). Considering prevalence rate and percentage of patients treated with overt or subclinical hypothyroidism, the starting population included 2,889,051 individuals. Clinical benefits were taken from the CONTROL Switch study, while resources used were based both on published studies or obtained by experts' opinions. The

analysis was carried out from a National Health Service (NHS) perspective over a one-year time horizon. Considering costs of drugs, laboratory tests, general practitioner (GP) visits, specialist visits, emergency rooms and hospitalisations, a switch from no use of liquid levothyroxine to 10.7% resulted in savings of € 3,152,186. Specifically, the increase in drug costs was more than offset by a reduction of € 2,029,720 in laboratory, € 2,803,076 in visits to the GP and € 3,052,720 in specialist visits. A switch from no use of liquid levothyroxine to 20% would instead lead to savings of € 5,891,937 for the NHS. Overall, the study conducted shows that a switch from levothyroxine tablets to liquid solution could lead to savings for the NHS. Future studies are needed to corroborate these results with more availability of national data.

Key words

Liquid levothyroxine, budget impact, hypothyroidism, dosage adjustments, saving

Introduzione

L'ipotiroidismo può essere trattato con una dose giornaliera appropriata di levotiroxina ma molti pazienti richiedono aggiustamenti della dose durante il corso della terapia. La levotiroxina infatti è un farmaco con un ristretto indice terapeutico e il suo assorbimento dipende dal pH gastrico. La formulazione più utilizzata di levotiroxina è quella in compresse. Per un adeguato assorbimento, la compressa richiede una fase di dissoluzione propedeutica al passaggio della levotiroxina attraverso la parete intestinale e, quindi, al circolo ematico. Una recente innovazione è rappresentata dalla formulazione orale di levotiroxina liquida. Il principio attivo, già in soluzione, non ha bisogno della fase di dissoluzione gastrica e pertanto l'assorbimento della levotiroxina liquida avviene in maniera molto più rapida.

In sostanza, le formulazioni liquide di levotiroxina potenzialmente migliorano la *compliance* terapeutica da parte del paziente. Una maggior *compliance* del paziente può ridurre il rischio di una minore efficacia della terapia e ridurre la necessità di un aggiustamento della dose di levotiroxina che è frequente nella pratica clinica. Lo studio CONTROL *Switch* (2017) [1] condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che uno *switch* da levotiroxina in compresse alla formulazione in capsule molli riduce in maniera statisticamente significativa il numero di aggiustamenti di dosaggio in pazienti con ipotiroidismo non adeguatamente controllati. Lo studio CONTROL HE (2017) [2] condotto sempre negli Stati Uniti ha altresì stimato l'impatto economico in termini di costi diretti (visite mediche, test di laboratorio, ospedalizzazioni) e indiretti (perdita di produttività) associato alla necessità di uno o più aggiustamenti di dosaggio di levotiroxina. Sulla base dei risultati di questi studi, l'obiettivo della nostra analisi è quella di stimare l'impatto economico di uno *switch* da levotiroxina in compresse a soluzione liquida, considerando la potenziale riduzione del numero di aggiustamenti di dosaggio associati a tale formulazione.

Materiali e Metodi

Seguendo la struttura di un modello di impatto sul *budget* (BIM) presentato in uno studio di Elmor et al. (2017) [3] si è costruito un modello economico utilizzando Microsoft Excel® per stimare i potenziali risparmi ottenuti da uno *switch* da levotiroxina in compresse a formulazione liquida. In particolare, si sono confrontati tre scenari con differente livello di diffusione dell'uso di levotiroxina liquida:

- scenario senza levotiroxina liquida (quota di mercato 0%);
- scenario con utilizzo di levotiroxina liquida ai livelli di quota di mercato dell'anno 2021 (quota di mercato 10,7%);
- scenario con tasso di sostituzione da levotiroxina in compresse a liquida pari al 20% (quota di mercato 20%).

Per ciascuno di questi scenari si sono inizialmente considerati i potenziali risparmi in termini di visite dal medico di medicina generale (MMG), visite specialistiche (endocrinologo) e test di monitoraggio determinati dalla sostituzione di levotiroxina in compresse con la formulazione liquida. Successivamente per valutare l'impatto complessivo della sostituzione da compresse a soluzione liquida si sono considerati anche i costi farmacologici e quelli di eventuali accessi al pronto soccorso e di ospedalizzazioni dovuti al trattamento dell'ipotiroidismo, conducendo pertanto un'analisi di impatto sul *budget* standard. L'analisi si è svolta secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) in un orizzonte temporale di un anno. La popolazione dello studio ha incluso soggetti con almeno 18 anni con ipotiroidismo (subclinico o conclamato) trattabili con levotiroxina. Partendo dalla popolazione residente in Italia maggiorenne ad inizio 2022 (per un totale di 49.811.219 individui – Dati ISTAT [4]) si è applicato il tasso di prevalenza dell'ipotiroidismo ottenuto da uno studio di Ross (2017) [5]. In particolare si è stimato un tasso di prevalenza del 10% per l'ipotiroidismo subclinico (*range* 4% - 15%) e del 1,05% per l'ipotiroidismo conclamato (*range* 0,1% - 2%). Considerando che i pazienti trattati con ipotiroidismo conclamato possono essere conside-

rati pari al 100%, mentre quelli con ipotiroidismo subclinico attorno al 50% (opinione di esperti), si è calcolato che il totale di pazienti trattati nel contesto italiano fosse pari a 2.889.051. Si noti che questo numero si avvicina notevolmente al totale dei pazienti che hanno ricevuto levotiroxina (in qualsiasi formulazione) per l'anno 2021, che è stato pari a 2.987.000 secondo i dati di mercato IQVIA. La Tabella 1 illustra il dettaglio dei calcoli effettuati e delle fonti utilizzate.

Nello scenario senza levotiroxina liquida, tutti i pazienti trattati ricevono levotiroxina in compresse per un totale di 2.889.051 individui. Assumendo che il 10,7% della popolazione riceva invece della formulazione in compresse quella liquida (che rappresenta la quota di mercato dell'anno 2021), allora 2.579.922 pazienti ricevono levotiroxina in compresse e 309.128 la soluzione liquida. Se si aumentasse l'utilizzo della soluzione liquida fino al 20% allora il numero di pazienti che ricevono compresse scenderebbe a 2.311.241 contro 577.810 per la soluzione liquida.

Per quello che riguarda gli *outcomes* clinici, si è assunto che la levotiroxina liquida riduca il numero di aggiustamenti di dosaggio e di conseguenza il ricorso a risorse sanitarie. Tale assunzione deriva dai potenziali vantaggi clinici della soluzione liquida illu-

strati nello studio CONTROL *Switch* [1]. In questo studio condotto negli Stati Uniti si sono analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di 99 pazienti adulti con ipotiroidismo (età media 43,4 anni; 91% di sesso femminile) che avevano effettuato uno *switch* da levotiroxina in compresse a levotiroxina in capsule molli nell'arco dei 12 mesi considerati. In particolare, si sono stimati il numero di aggiustamenti di dosaggio nei 6 mesi precedenti e nei 6 mesi post-*switch* per tali pazienti. Prima del passaggio a capsule molli il numero di aggiustamenti di dosaggio per paziente è risultato pari a $1,61 \pm 0,96$ mentre dopo lo *switch* vi è stata una riduzione statisticamente significativa a $0,73 \pm 0,96$ ($p < 0,0001$). Si è quindi stimata una riduzione del 54,5% nel numero di aggiustamenti. Nella Tabella 2 si riporta la percentuale di pazienti con 0, 1, 2 e 3 o più aggiustamenti di dosaggio pre- o post- *switch* a capsule molli ottenuti dallo studio CONTROL *Switch* [1]. Nel modello si assume che l'efficacia delle capsule molli nell'assorbimento sia la stessa della formulazione liquida. Poiché una problematica delle compresse è la dissoluzione nello stomaco pH dipendente, il fatto che la formulazione liquida non richieda dissoluzione e la formulazione in *soft gel* abbia una dissoluzione pH indipendente rende giustificabile l'assunzione che i vantaggi dovuti alla

Tabella 1. Popolazione di studio del modello

Parametro	Valore		Fonte
Popolazione totale (≥ 18 anni)	49.811.219		ISTAT Demo [4]
Ipotiroidismo	Conclamato	Subclinico	
Prevalenza di ipotiroidismo in Italia	1,05%	10%	Ross [5] più opinione di esperti
Pazienti con ipotiroidismo trattati	100,0%	50%	Opinione di esperti
Pazienti che possono ricevere levotiroxina	100,0%	100,0%	Opinione di esperti
Pazienti trattati con levotiroxina	523.018	2.366.033	
Totale dei pazienti trattati con levotiroxina	2.889.051		

Tabella 2. Percentuale di pazienti per numero di aggiustamenti di dose pre- e post-*switch* a capsule molli

N. aggiustamenti	Pre- <i>switch</i>	Post- <i>switch</i>	Fonte
0	23,23%	51,50%	Le percentuali per i pazienti post- <i>switch</i> sono state ottenute dallo studio CONTROL <i>Switch</i> [1]. Le percentuali di pazienti pre- <i>switch</i> sono state calcolate applicando la riduzione del 54,5%.
1	51,56%	33,30%	
2	12,50%	8,10%	
≥ 3	12,71%	7,10%	
Totale	100%	100%	

minima influenza del pH gastrico siano trasversali a entrambe le formulazioni. Inoltre, uno studio italiano di Benvenga, (2019) [6] mostra chiaramente come negli stessi pazienti la levotiroxina liquida e in capsule molli non abbia differenze statisticamente significative nei livelli di TSH (*thyroid stimulating hormone*) raggiunti.

Per quel che riguarda l'impatto economico, lo studio CONTROL HE condotto negli Stati Uniti (2017) [2] ha stimato i costi associati a pazienti che richiedono 0, 1, 2 o 3 o più aggiustamenti di dosi di levotiroxina (indipendentemente dalla formulazione ricevuta). Nello studio sono stati seguiti 454 pazienti con ipotiroidismo trattati con levotiroxina in un orizzonte temporale di 24 mesi. Lo studio ha considerato i costi diretti sanitari associati ad un aggiustamento di dose (test di laboratorio, visite dal MMG, visite specialistiche, accessi al pronto soccorso e ospedalizzazioni) ed i costi indiretti associati alla perdita di produttività dei pazienti. Considerando solo i costi diretti, lo studio ha mostrato che il costo per paziente con un aggiustamento di dose era del 72,3% maggiore rispetto ad un paziente che non aveva avuto aggiustamenti durante la fase dello studio. Se si consideravano poi pazienti con 3 o più aggiustamenti il costo risultava quasi 3 volte superiore ad un paziente senza aggiustamenti. Tali risultati fanno riflettere sull'importanza di limitare il più possibile il numero di aggiustamenti, non solo per una maggiore stabilità clinica, ma anche per un evidente vantaggio economico in termini di risparmio di risorse sanitarie. Non potendo direttamente trasferire i dati degli Stati Uniti al contesto italiano, abbiamo replicato l'analisi ottenendo dati sul potenziale consumo di risorse per numero di aggiustamenti di dosaggio secondo l'opinione di esperti e utilizzando costi unitari da tariffari italiani. Si sono inizialmente considerati solo i costi associati a visite dal MMG, visite specialistiche (endocrinologo) e test di laboratorio per TSH, tiroxina libera (FT4) e colesterolo. Per stimare l'impatto economico complessivo per il SSN di un potenziale *switch* da levotiroxina in compresse a soluzione liquida, abbiamo successivamente incluso in una seconda analisi anche i costi dei farmaci e quelli associati ai potenziali accessi al pronto soccorso ed alle degenze ospedaliere come conseguenza di non adeguato

trattamento dell'ipotiroidismo. Si è pertanto condotta un'analisi di impatto sul *budget* (BIM - *Budget Impact Model*) completa. Per quanto riguarda i costi delle formulazioni in compresse e in soluzione liquida di levotiroxina, si sono considerati i dosaggi più utilizzati nel mercato a gennaio 2022, ossia 25mg, 50mg, 75mg e 100mg. Partendo dal prezzo *ex-factory* di ciascuno di questi dosaggi e considerando la percentuale di pazienti che hanno ricevuto ciascun dosaggio secondo i dati di mercato a gennaio 2022, si è effettuata una media ponderata per calcolare il costo per paziente al mese per levotiroxina in compresse (€ 0,80) e in soluzione liquida (€ 5,50). Nel caso degli accessi al pronto soccorso e delle degenze ospedaliere dovute alle conseguenze dell'ipotiroidismo, non sono stati individuati dati da fonti italiane da poter inserire nel modello. Nel già citato studio CONTROL HE [2] si era però riscontrata una diminuzione del ricorso al pronto soccorso ed una riduzione del numero di ospedalizzazioni per i pazienti con un minor numero di aggiustamenti di dose di levotiroxina. In particolare, lo studio ha mostrato che mentre coloro che non avevano effettuato aggiustamenti di dosaggio nell'arco dei 24 mesi considerati non hanno avuto accessi al pronto soccorso e non sono stati ospedalizzati, coloro che avevano effettuato un aggiustamento avevano fatto ricorso, seppur in maniera ridotta, al pronto soccorso (10%) o erano stati ospedalizzati (2%). Tali numeri aumentavano al 14% e al 9% rispettivamente per i pazienti con 3 o più aggiustamenti di dosaggio. A questi dati di utilizzo di risorse derivanti da *outcomes* clinici (mancato controllo della malattia) abbiamo applicato i costi unitari ottenuti da tariffari italiani (Progetto Mattoni [7] per accesso al pronto soccorso, e Progetto DRG [8] per ospedalizzazioni) pubblicati su Gazzetta Ufficiale del 2013 [9] per trasferire i risultati al nostro contesto.

Risultati

Nella Tabella 3 si presenta la stima del consumo di risorse per ciascuna delle categorie di costo indicate per numero di aggiustamenti effettuati nell'arco di un anno e i costi unitari utilizzati per ciascuna categoria di risorsa impiegata.

Tabella 3. Consumo di risorse per numero di aggiustamenti e costi unitari delle categorie di spesa considerate

	Nessun aggiustamento	1 aggiustamento	2 aggiustamenti	≥ 3 aggiustamenti	Costo unitario	Fonte costi unitari
TSH	1	2	3	4	5,46 €	GU [9]
FT4	1	2	3	4	6,36 €	GU [9]
Colesterolo	1	2	3	4	3,14 €	GU [9]
Visite dal MMG	6	7	8	9	20,66 €	GU [9]
Visite specialistiche	1	2	3	4	22,50 €	GU [9]

TSH = ormone tireostimolante; FT4 = tiroxina libera; GU = Gazzetta Ufficiale

Tenendo conto delle differenze nel consumo di risorse sanitarie a seconda del numero di aggiustamenti considerati, abbiamo calcolato il costo totale per paziente, stratificato per numero di aggiustamenti effettuati nell'anno (Tabella 4).

Dato che la soluzione liquida è associata ad un minor numero di aggiustamenti di dose per anno (Tabella 2) rispetto alle compresse, abbiamo calcolato i potenziali risparmi associati a tale *switch* a differenti quote di mercato secondo i tre scenari considerati. Considerando solo test di laboratorio, visite dal MMG e specialistiche, uno *switch* da levotiroxina in compresse a soluzione liquida porterebbe un risparmio crescente con l'aumento della percentuale di pazienti che ricevono tale soluzione. Il modello stima che passando da uno scenario senza l'uso di levotiroxina liquida ad una percentuale di 10,7% di utilizzo, si avrebbe un risparmio per il SSN pari a € 7.885.516 per la popolazione considerata. In particolare si avrebbe un risparmio di € 2.029.720 nei test di laboratorio (-407.029 nel numero di test TSH, FT4 e colesterolo), € 2.803.076 nelle visite dal MMG e € 3.052.720 nelle visite specialistiche (-135.676 nel numero di visite dal MMG e specialistiche). Un aumento dell'uso di levotiroxina liquida ad un 20% di quota di mercato porterebbe ad un ulteriore aumento nei risparmi per il SSN. Comparata con una situazione senza soluzione liquida, i rispar-

mi sarebbero pari a € 14.739.283 per la popolazione considerata. Tali risparmi sarebbero dovuti ad una riduzione di € 3.793.863 nei test di laboratorio (-760.803 test), € 5.239.394 nelle visite dal MMG e € 5.706.020 nelle visite specialistiche (-253.601 visite per entrambe). Se invece la comparassimo alla situazione con 10,7% di utilizzo di levotiroxina liquida (quota 2021), l'uso di levotiroxina liquida al 20% porterebbe un risparmio di € 6.853.767 (€ 1.764.149 nei test di laboratorio, € 2.463.318 nelle visite al MMG e € 2.653.767 nelle visite specialistiche).

In generale il modello mostra che un aumento dell'utilizzo di levotiroxina liquida porterebbe sempre ad un aumento di risparmio nelle risorse sanitarie considerate, dovuto ad una minor necessità di aggiustamento dei dosaggi con conseguente minor ricorso a test di laboratorio e visite mediche (specialistiche e non) (Tabella 5).

Includendo anche i costi dei farmaci e quelli associati ai potenziali accessi al pronto soccorso ed alle degenze ospedaliere come conseguenza di non adeguato trattamento dell'ipotiroidismo, la precedente tabella 4 può essere quindi aggiornata tenendo conto dei differenti costi per numero di aggiustamenti sommando anche pronto soccorso e degenza ospedaliere (Tabella 6).

Considerando tutte le categorie di costi diretti ri-

Tabella 4. Costi totali per paziente per numero di aggiustamenti di dose effettuati per anno

	Nessun aggiustamento	1 aggiustamento	2 aggiustamenti	≥ 3 aggiustamenti
Test di laboratorio	14,96 €	29,92 €	44,88 €	59,84 €
Visite dal MMG	123,96 €	144,62 €	165,28 €	185,94 €
Visite specialistiche	22,50 €	45,00 €	67,50 €	90,00 €
Totale costi diretti per paziente	161,42 €	219,54 €	277,66 €	335,78 €

Tabella 5. Costi totali e risparmi per scenari con differenti quote di mercato di levotiroxina liquida

	No levotiroxina liquida	10,7% di levotiroxina liquida	20% di levotiroxina liquida
Test di laboratorio	92.789.444 €	90.759.724 €	88.995.575 €
Visite dal MMG	426.582.649 €	423.779.573 €	421.343.255 €
Visite specialistiche	139.556.316 €	136.503.596 €	133.850.297 €
TOTALE	658.928.409 €	651.042.893 €	644.189.126 €
Differenza no levotiroxina liquida vs 10,7%		- 7.885.516 €	- 14.739.283 €
Differenza 10,7% levotiroxina liquida vs 20%			- 6.853.767 €

Tabella 6. Costi totali per paziente per numero di aggiustamenti di dose effettuati per anno

	Nessun aggiustamento	1 aggiustamento	2 aggiustamenti	≥ 3 aggiustamenti
Test di laboratorio	14,96 €	29,92 €	44,88 €	59,84 €
Visite dal MMG	123,96 €	144,62 €	165,28 €	185,94 €
Visite specialistiche	22,50 €	45,00 €	67,50 €	90,00 €
Visite al pronto soccorso	0 €	33,60 €	6,72 €	47,05 €
Ospedalizzazioni	0 €	66,74 €	66,74 €	300,33 €
Totale costi diretti per paziente	161,42 €	319,88 €	351,12 €	683,16 €

levanti per il SSN per la popolazione di interesse del modello (farmaci, test di laboratorio, visita dal MMG, visite specialistiche, pronto soccorso e ospedalizzazioni), uno *switch* da nessun utilizzo di levotiroxina liquida ad una percentuale del 10,7% (quote di mercato dell'anno 2021) porterebbe ad un risparmio di € 3.152.186. In particolare, il risparmio nelle risorse sanitarie dovute ad un minor numero di aggiustamenti di dosaggio per i pazienti considerati (€ 20.573.031) ha più che compensato l'aumento della spesa farmaceutica di (€ 17.420.845). A livello di singolo paziente il risparmio sarebbe pari a € 1,09 (per un aumento della spesa farmaceutica di

€ 6,03 si avrebbe un risparmio di altre risorse pari a € 7,12). La Tabella 7 riporta i dettagli dei risultati del BIM.

La Figura 1 mostra come la spesa farmaceutica risulti comunque per entrambi gli scenari considerati una percentuale minima della spesa totale per i pazienti con ipotiroidismo.

Uno *switch* da nessun utilizzo di levotiroxina liquida ad una quota di mercato del 20% porterebbe invece ad un risparmio di € 5.891.937. Anche in questo caso, il risparmio nelle risorse sanitarie dovute ad un minor numero di aggiustamenti di dosaggio per i pazienti considerati (€ 38.454.264) sareb-

Tabella 7. Modello di impatto sul *budget* (BIM) per la levotiroxina in soluzione liquida utilizzata ad una quota di mercato del 10,7% comparata a nessun uso di levotiroxina liquida

	No levotiroxina liquida	10,7% di levotiroxina liquida	Differenza per popolazione totale	Differenza per paziente
Test di laboratorio	92.789.444 €	90.759.724 €	- 2.029.720 €	
Visite dal MMG	426.582.649 €	423.779.573 €	- 2.803.076 €	
Visite specialistiche	139.556.316 €	136.503.596 €	- 3.052.720 €	
Visite al pronto soccorso	69.758.493 €	66.954.369 €	- 2.804.124 €	
Ospedalizzazioni	233.798.124 €	223.914.733 €	- 9.883.391 €	
Costo non farmaceutico	962.485.026 €	941.911.995 €	- 20.573.031 €	- 7,12 €
Costo dei farmaci	27.867.983 €	45.288.828 €	17.420.845 €	6,03 €
Costo totale	990.353.009 €	987.200.823 €	- 3.152.186 €	- 1,09 €

be superiore all'aumento della spesa farmaceutica (€ 32.562.264). A livello di singolo paziente il risparmio sarebbe pari a € 2,04 (per un aumento della spesa farmaceutica di € 11,27 si avrebbe un risparmio di altre risorse pari a € 13,31). La Tabella 8 riporta i dettagli dei risultati del BIM per la comparazione tra non uso di levotiroxina liquida ed una quota di mercato di levotiroxina liquida al 20%.

La Figura 2 mostra la variazione del costo farmaceutico e non farmaceutico con un utilizzo di levotiroxina liquida ad una quota di mercato al 20% rispetto al non utilizzo di formulazione liquida.

Infine, un incremento dell'utilizzo di levotiroxina liquida dall'attuale quota di mercato al 10,7% ad una percentuale del 20% porterebbe ad un risparmio di € 2.739.751, dato che il risparmio nelle risorse sa-

nitarie dovute ad un minor numero di aggiustamenti di dosaggio per i pazienti considerati (€ 17.881.283) sarebbe superiore all'aumento della spesa farmaceutica (€ 15.141.482). A livello di singolo paziente il risparmio sarebbe pari a € 0,95 (per un aumento della spesa farmaceutica di € 5,24 si avrebbe un risparmio di altre risorse pari a € 6,19) (Tabella 9).

Discussione e conclusioni

La nostra analisi mostra come un aumento nell'utilizzo della soluzione liquida di levotiroxina sia potenzialmente associato ad un risparmio per il SSN dovuto ad una riduzione al ricorso di risorse sanitarie quali visite mediche (di base e specialistiche)

Figura 1. Variazione del costo farmaceutico e non farmaceutico per paziente senza levotiroxina liquida e con formulazione liquida utilizzata per una quota di mercato del 10,7%

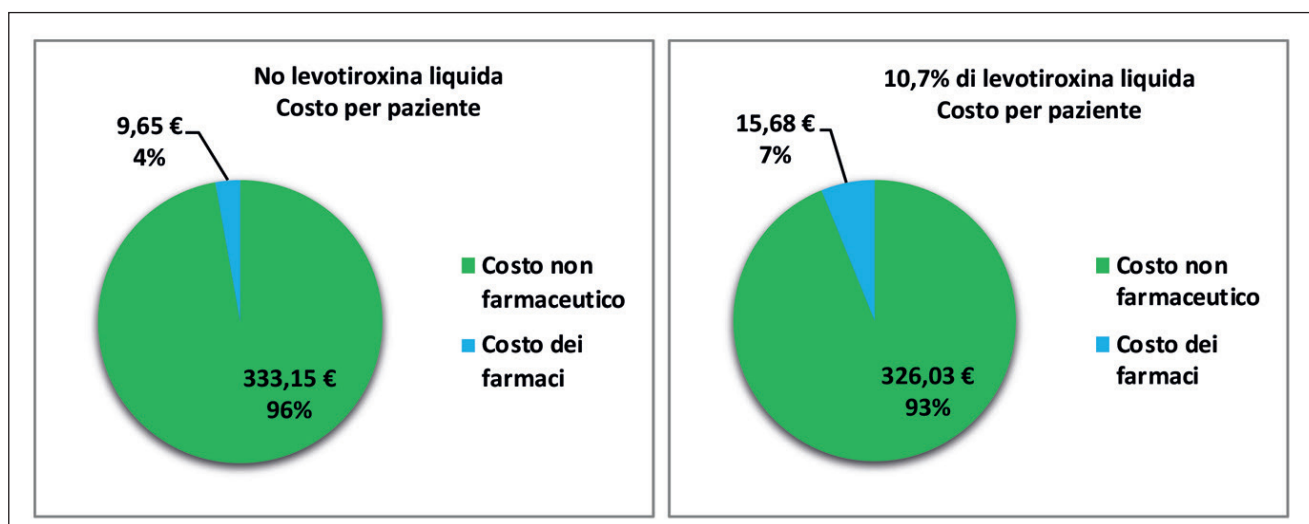


Tabella 8. Modello di impatto sul budget (BIM) per la levotiroxina in soluzione liquida utilizzata ad una quota di mercato del 20% comparata a nessun uso di levotiroxina liquida

	No levotiroxina liquida	20% di levotiroxina liquida	Differenza per popolazione totale	Differenza per paziente
Test di laboratorio	92.789.444 €	88.995.575 €	- 3.793.869 €	
Visite dal MMG	426.582.649 €	421.343.255 €	- 5.239.394 €	
Visite specialistiche	139.556.316 €	133.850.297 €	- 5.706.020 €	
Visite al pronto soccorso	69.758.493 €	64.517.140 €	- 5.241.353 €	
Ospedalizzazioni	233.798.124 €	215.324.495 €	- 18.473.629 €	
Costo non farmaceutico	962.485.026 €	924.030.762 €	- 38.454.264 €	- 13,31 €
Costo dei farmaci	27.867.983 €	60.430.310 €	32.562.327 €	11,27 €
Costo totale	990.353.009 €	984.461.072 €	- 5.891.937 €	- 2,04 €

Figura 2. Variazione del costo farmaceutico e non farmaceutico per paziente senza levotiroxina liquida e con la formulazione liquida utilizzata per una quota di mercato del 20%

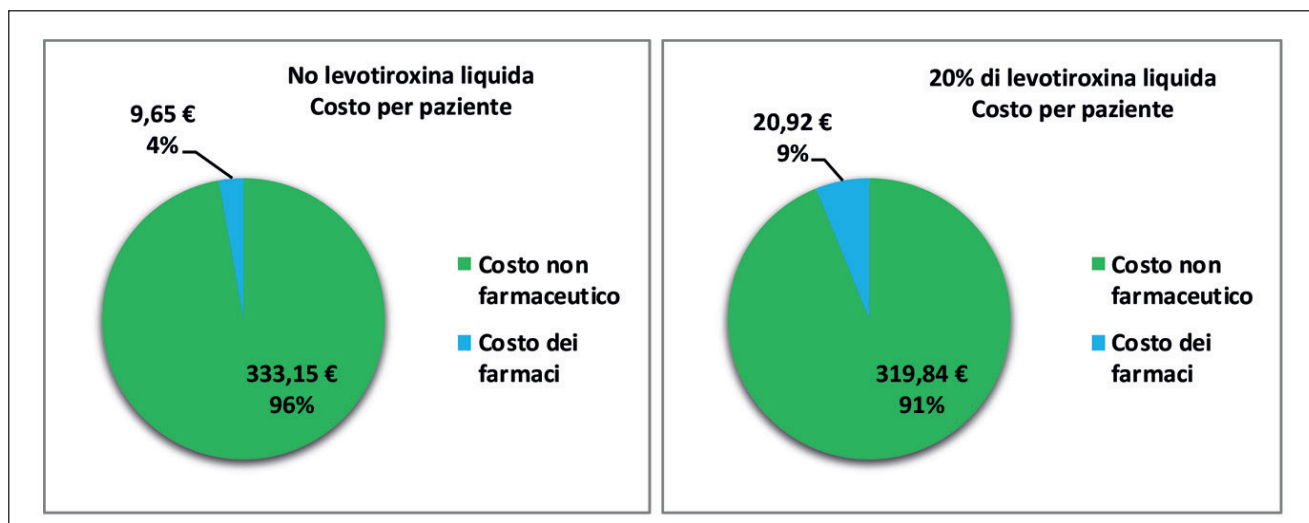


Tabella 9. Modello di impatto sul *budget* (BIM) per la levotiroxina in soluzione liquida utilizzata ad una quota di mercato del 20% comparata con un utilizzo al 10.7%

	10,7% di levotiroxina liquida	20% di levotiroxina liquida	Differenza per popolazione totale	Differenza per paziente
Costo non farmaceutico	941.911.995 €	924.030.762 €	- 17.881.233 €	- 6,19 €
Costo dei farmaci	45.288.828 €	60.430.310 €	15.141.482 €	5,24 €
Costo totale	987.200.823 €	984.461.072 €	- 2.739.751 €	- 0,95 €

e test di laboratorio. Tale risparmio si stima pari a 7,88 milioni di Euro con le attuali quote di mercato, ma potrebbe aumentare fino a 14,73 milioni di Euro assumendo un maggior utilizzo di soluzione liquida fino al 20% della popolazione d'interesse. Nel modello di impatto sul *budget* che include anche i costi dei farmaci ed i potenziali costi associati agli accessi al pronto soccorso e alle ospedalizzazioni, un maggior utilizzo di levotiroxina liquida porterebbe ad un risparmio per il SSN tra i 3,1 milioni e i 5,8 milioni di Euro a seconda della quota considerata. Occorre anche sottolineare che in generale i costi associati ai farmaci risultano comunque una percentuale molto bassa della spesa totale (tra il 4% e il 9% a seconda degli scenari) ed è quindi fondamentale assumere una visione più ampia sulle dinamiche dei costi sostenuti per il trattamento dei pazienti con ipotiroidismo.

Come la maggior parte degli studi basati su modelli economici, la nostra analisi ha dovuto ricorrere ad alcune assunzioni. La principale è l'utilizzo di

alcuni dati ottenuti da studi condotti negli Stati Uniti (CONTROL *Switch* e CONTROL HE) [1,2] che sono stati adattati al contesto italiano. Per i dati clinici si è ritenuto che il dato sul minor numero di aggiustamenti di dosaggio per i pazienti trattati con levotiroxina liquida rispetto alle compresse ottenuto da un campione di soggetti con ipotiroidismo statunitense possa essere direttamente trasferito alla popolazione italiana. In merito ai dati economici abbiamo adattato l'analisi utilizzando dati sul consumo di risorse forniti da esperti locali ed i costi unitari di tali risorse da tariffari nazionali. Le uniche eccezioni sono rappresentate dal tasso di accesso al pronto soccorso e dal tasso di ospedalizzazione stratificato per numero di aggiustamenti di dosaggio effettuati, per i quali non vi sono dati nazionali disponibili ed abbiamo fatto riferimento allo studio CONTROL HE [2]. Si è però stimato in un'analisi di soglia che fino ad un costo di ospedalizzazione per paziente di € 2.275 (€ 3.347 nel caso base), l'uso della soluzione liquida determinerebbe un risparmio

per il SSN secondo il modello di impatto sul *budget*. Occorre poi sottolineare che il nostro modello considera due scenari alternativi rispetto al non utilizzo di levotiroxina liquida, uno che rispecchia le attuali quote di mercato, l'altro che rappresenta una stima dei pazienti cosiddetti *hard-to-treat*, ossia coloro per i quali si ritiene più difficoltoso il controllo dell'ipotiroidismo e maggiore è la necessità di aggiustamenti. E' però presumibile che la soluzione liquida possa avere vantaggi anche per una popolazione più ampia e che il risparmio in termini di risorse sanitarie possa essere maggiore estendendo lo *switch* ad una percentuale più ampia della popolazione. Preme infine ricordare che l'analisi svolta, essendo sostanzialmente un modello di impatto sul *budget*, non tiene conto dell'impatto di un maggior controllo della malattia dal punto di vista clinico, e quindi del potenziale impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Un'analisi più completa basata su una valutazione economica di costo-utilità consoliderebbe i vantaggi sia clinici che economici dell'uso della soluzione liquida.

In generale, lo studio condotto mostra come uno *switch* da levotiroxina in compresse a soluzione liquida potrebbe portare a risparmi per il SSN che aumentano all'aumentare dell'uso di levotiroxina liquida. Necessitano studi futuri per consolidare questi risultati con una maggiore disponibilità di dati nazionali.

Finanziamenti

La pubblicazione di questo articolo è stata realizzata con un contributo educazionale non condizionante di IBSA Farmaceutici Srl.

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R et al. *Retrospective study of patients switched from tablet formulations to a gel cap formulation of levothyroxine: results of the CONTROL Switch study*. *Drugs RD* 2017;17:103-15
2. Ernst FR, Barr P, Elmor R et al. *The economic impact of levothyroxine dose adjustments: the CONTROL HE study*. *Clin Drug Investig* 2017;37:71-83
3. Elmor R, Sandulli W, Carter CA *The economic impact of changing levothyroxine formulations in difficult-to-treat hypothyroid patients: an evidence-based model*. *Pharmacoeconomics* 2017;2(2):113
4. ISTAT *Demografia in cifre*. <https://demo.istat.it> (Ultimo accesso giugno 2023)
5. Ross DS *Diagnosis of and screening for hypothyroidism in non-pregnant adults*. In: UpToDate online. Wolters Kluwer; 2017
6. Benvenga S *Liquid and softgel capsules of l-thyroxine results lower serum thyrotropin levels more than tablet formulations in hypothyroid patients*. *Clin Transl Endocrinol* 2019; 18: 100204
7. Ministero della Salute *Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza*. http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf (Ultimo accesso giugno 2023)
8. Ministero della Salute *Progetto it.DRG del Ministero della Salute per ricoveri ospedalieri (SDO)* https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?area=ricoveriOspedalieri&id=4294&menu=vuoto (Ultimo accesso giugno 2023)
9. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana *Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale*. 28 Gennaio, 2013 <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/01/28/23/so/8/sg/pdf> (Ultimo accesso giugno 2023)

Elenco delle abbreviazioni

BIM: Budget Impact Model

FT4: tiroxina libera

GP: General Practitioner

ISTAT: Istituto nazionale di Statistica

MMG: Medico di Medicina Generale

NHS: National Health Service

SSN: Servizio Sanitario Nazionale

TSH: ormone tireostimolante



HTA Focus

Pills of Clinical Governance

www.htafocus.it • info@htafocus.it

Seguici su 