

Analisi di costo-efficacia di romiplostim nel trattamento dei pazienti adulti con trombocitopenia immune cronica in Italia

Gianni Gheti¹

¹ AdRes HE&OR, Turin, Italy

Cost-effectiveness analysis of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia in Italy

BACKGROUND: Immune Thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated disorder characterized by low peripheral blood platelet counts. It is associated with serious clinical and economic consequences, particularly linked to bleeding and impaired quality of life. Romiplostim is a second-line option for adults with chronic ITP. In clinical trials the use of romiplostim has shown to increase platelet counts, while reducing the risk of bleeding and the need for expensive rescue medications.

AIM: To evaluate the cost-effectiveness of romiplostim versus eltrombopag for the treatment of adult patients with chronic ITP in Italy.

METHODS: This analysis was conducted from the Italian National Health Service (SSN) perspective using a Markov cohort-based model. A 30-year time horizon was chosen in the base case, as it appropriately reflects the natural course of the disease and captures all potential differences in costs, health outcomes, and their impact on Life-Years (LYs) and Quality-Adjusted Life-Years (QALYs) gained. For romiplostim, response rate was derived from an integrated analysis of pooled data from different clinical studies. In the absence of head-to-head studies, response rate for eltrombopag was estimated with a network meta-analysis and calculated using odd ratios. Efficacy data related to risk of relapse, mortality, and bleeding were based on published sources. Drug acquisition, administration and monitoring costs were sourced from Italian-specific data. A sensitivity analysis and a range of scenario analyses were carried out.

RESULTS: In the base case analysis patients receiving romiplostim as first active treatment in chronic ITP incurred lifetime costs of € 555,401 compared with € 569,113 for patients receiving eltrombopag as first active treatment. LYs and QALYs were estimated to be 17.45 and 14.48 for the first treatment sequence (i.e., romiplostim as first active treatment), respectively, and 17.35 and 14.19 for the second treatment sequence (i.e., eltrombopag as first active treatment), respectively. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the model. At a threshold of € 40,000 per QALY gained, the treatment sequence where romiplostim is given as first active treatment was a dominant strategy and had a 100% probability of being cost-effective when compared to the use of eltrombopag. In the scenario analysis, that assessed a wide range of alternative parameters and model assumptions, it was found that romiplostim as first active treatment remained a dominant strategy versus eltrombopag.

CONCLUSIONS: Romiplostim as first active treatment in chronic ITP can provide clinical, economic, and humanistic value in the treatment of chronic ITP patients in Italy.

Keyword: Chronic Immune Thrombocytopenia; Thrombopoietin Receptor Agonist; Cost-effectiveness; Italy

Corresponding author
Gianni Gheti
g.ghetti@adreshe.com

Introduzione

La trombocitopenia immune (ITP) è un disordine autoimmune raro caratterizzato da aumento della distruzione delle piastrine circolanti e riduzione della produzione piastrinica, con conseguente calo della conta piastrinica [1-3]. La diagnosi è basata sul riscontro di una conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$ ed esclusione di altre potenziali cause o patologie concomitanti che possano causare trombocitopenia [1-3]. L'incidenza annua stimata negli adulti negli Stati Uniti e in Europa è compresa tra 1,6 e 6,0 casi per 100.000 abitanti [4-8]. In Italia, l'analisi osservazionale di Perrone e colleghi [9] ha stimato un tasso di incidenza nel periodo 2010-2017 pari a 34,8 nuovi casi all'anno per 1.000.000 di assistibili e una prevalenza al 1° gennaio 2019 di 262 casi per 1.000.000 di assistibili, con una prevalenza maggiore nella popolazione femminile, rispetto a quella maschile (281,9 vs 239,1).

La sintomatologia è eterogenea, con alcuni pazienti che sono asintomatici, altri che presentano sanguinamenti minori (es. ecchimosi, porpora, petecchie) e pazienti che, nelle forme più severe, vanno incontro a emorragie gravi e potenzialmente fatali (es. emorragie intracraniche) [10-12].

Sulla base della durata e della persistenza della piastrinopenia, l'ITP è suddivisa in tre fasi [13]:

- di nuova diagnosi: entro i 3 mesi dall'esordio;
- persistente: tra i 3 e i 12 mesi dalla diagnosi (include i pazienti che non raggiungono la remissione spontanea o non mantengono la risposta dopo l'interruzione del trattamento);
- cronica: quando la piastrinopenia persiste per oltre 1 anno dalla diagnosi.

Indipendentemente dalla fase di malattia, l'ITP è definita severa in presenza di sintomi emorragici che richiedono il trattamento o insorgenza di nuovi sintomi emorragici che richiedono un intervento terapeutico aggiuntivo con un diverso agente o un aumento della dose dell'agente in uso [13].

L'ITP cronica può avere gravi conseguenze cliniche ed economiche, legate soprattutto ai sanguinamenti e alla riduzione della qualità di vita dei pazienti, quest'ultima causata principalmente dall'impatto psicologico della malattia e dalle ripercussioni sulla vita sociale e lavorativa [14].

Gli studi che hanno valutato l'impatto economico dell'ITP cronica negli adulti hanno rilevato elevati costi sanitari, associati principalmente alla gestione degli eventi emorragici, al costo dei farmaci e della splenectomia e alla riduzione della produttività [15-18]. In particolare, una survey condotta in sei paesi europei (Germania, Spagna, Francia, Italia, Olanda e Regno Unito) ha permesso di stimare i costi associati alla gestione dei sanguinamenti, mostrando un aumento della spesa proporzionale alla gravità dell'emorragia. I costi totali di gestione di un episodio emorragico lieve, moderato e severo sono risultati rispettivamente pari a € 3.350, € 19.151 e € 34.172, con le ospedalizzazioni a cui erano imputabili il 42%, 32% e 47% dei costi [19].

Il trattamento della ITP è raccomandato nei pazienti sintomatici con l'obiettivo di prevenire gli episodi emorragici severi e ottimizzare la qualità di vita. In generale, il trattamento dovrebbe avere come obiettivo minimo l'ottenimento e il mantenimento di una conta piastrinica $> 20-30 \times 10^9/L$, in assenza di ulteriori fattori di rischio emorragico [2,20,21]. Nei pazienti di nuova diagnosi è raccomandato un trattamento iniziale con corticosteroidi della durata massima di 6-8 settimane, mentre l'uso di immunoglobuline endovena è raccomandato nei pazienti con evento emorragico o ad alto rischio di sanguinamento che devono sottoporsi a un intervento chirurgico o non rispondono ai corticosteroidi [2,20,21]. La maggior parte dei pazienti va incontro a recidiva dopo il termine del trattamento con corticosteroidi. Sebbene alcuni pazienti potrebbero rimanere in trattamento con basse dosi di prednisone per periodi prolungati senza il verificarsi di eventi avversi gravi, per la maggior parte dei pazienti è indicato un trattamento di seconda linea. In questo caso l'obiettivo del trattamento è l'aumento sostenuto della conta piastrinica che eviti i sanguinamenti e riduca al minimo il rischio di eventi avversi e consenta il raggiungimento di remissione, definita come una conta piastrinica $\geq 30 \times 10^9/L$, in assenza di trattamento. I trattamenti disponibili a partire dalla seconda linea comprendono gli agonisti dei recettori per la trombopoietina (TPO-RA), rituximab, fostamatinib, gli agenti immunosoppressori e la splenectomia [2,20,21].

Nei pazienti con ITP persistente o cronica le linee guida raccomandano di preferire la terapia farmacologica (con TPO-RA da preferire a rituximab) alla splenectomia, almeno nel primo anno dopo la diagnosi, mentre la terapia con immunosoppressori (micofenolato mofetile, ciclosporina A e azatioprina) è da considerare in caso di fallimento delle altre terapie [2,20,21].

I TPO-RA (eltrombopag, avatrombopag, romiplostim) sono agenti trombopoietici in grado di stimolare la produzione piastrinica che hanno mostrato di indurre risposta in più del 60% dei pazienti con ITP. La risposta ai TPO-RA persiste fino a 6-8 anni e spesso consente di ridurre o sospendere altre terapie. L'interruzione del trattamento è spesso associata a trombocitopenia, ma in circa il 10-30% dei pazienti è stata osservata una risposta duratura in seguito a riduzione graduale e successiva interruzione di TPO-RA [2]. In particolare, negli studi clinici randomizzati di fase III su pazienti con ITP che erano stati sottoposti a splenectomia e non splenectomizzati, romiplostim è stato associato a un aumento sostenuto della conta piastrinica (rispettivamente +38% e +56% vs placebo) e a una riduzione significativa dell'utilizzo di altri farmaci per la gestione dell'ITP, compresi corticosteroidi e farmaci di salvataggio (87% vs 38%) [22-26]. Nell'82% dei pazienti le risposte sono rimaste stabili per tre o più settimane e nel 92% delle visite di follow-up i pazienti hanno riportato una conta piastrinica $> 50 \times 10^9/L$. Gli studi di estensione a lungo termine hanno confermato la durata della risposta fino a 5 anni, associata a una progressiva e continua riduzione dell'utilizzo di corticosteroidi [27-29].

In Italia, i TPO-RA di prima generazione, romiplostim ed eltrombopag, sono entrambi approvati e raccomandati [21] per il trattamento della ITP in pazienti adulti che sono refrattari ad altri trattamenti [30,31]. Obiettivo del presente studio è valutare la costo-efficacia di romiplostim vs eltrombopag come primo trattamento attivo nei pazienti adulti con ITP cronica in Italia.

Metodi

L'analisi di costo-efficacia è stata condotta mediante un modello di simulazione farmacoeconomica sviluppato con Microsoft Excel®. Il modello è stato disegnato come un modello di Markov con simulazione di coorte, cicli di 4 settimane e correzione di mezzo ciclo, al fine di valutare gli outcome clinici ed economici associati al trattamento della ITP cronica negli adulti. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano con un orizzonte temporale di 30 anni. Sia i costi sia gli esiti clinici, negli anni successivi al primo, sono stati aggiornati sulla base di un tasso di sconto del 3% annuo [32].

Il modello tiene in considerazione la risposta al trattamento, la mortalità e la frequenza di sanguinamenti, permettendo la stima della sopravvivenza complessiva (*Life Years* – LY), della sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita (*Quality-Adjusted Life-Years* – QALY), dei costi complessivi e del costo incrementale per QALY guadagnato.

Struttura del modello

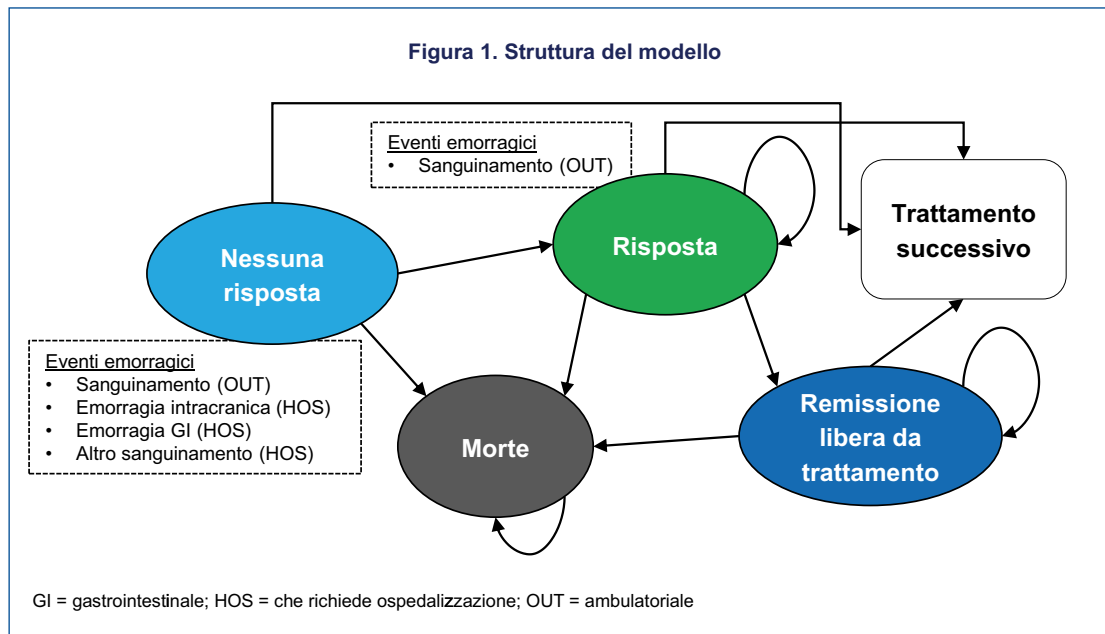
La struttura del modello è riportata in Figura 1 (pag. 4). L'analisi è basata su sequenze di trattamento che riflettono l'attuale pratica clinica per la gestione della ITP cronica [2,21]. In particolare, il modello ha considerato tre linee di trattamento attivo e una quarta linea di terapia *watch and rescue* (W&R).

Ciascuna linea di trattamento comprendeva tre stati di salute:

- Nessuna risposta (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$)
- Risposta (conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$)
- Morte

Un quarto stato di salute, definito "remissione libera da trattamento" (TFR) e caratterizzato da conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ per 6 mesi in assenza di trattamenti per la ITP [33], è stato incluso solo per il primo trattamento attivo.

Dati di letteratura suggeriscono che il tempo mediano di risposta ai trattamenti sia inferiore a quattro settimane [2], pertanto, nel modello è stato ipotizzato che i pazienti rispondessero entro 1 ciclo.



Nel caso base i pazienti che non rispondevano al primo trattamento attivo sono stati mantenuti in trattamento per 4 cicli. I pazienti che passavano al trattamento successivo per mancanza di risposta iniziale (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$) o di efficacia (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ dopo una risposta iniziale positiva) sono stati valutati per la risposta una volta iniziato il trattamento successivo nello stato di salute "Nessuna risposta".

Nel modello è stato assunto che gli eventi emorragici dipendessero solo dalla conta piastrinica e non dal trattamento, pertanto i costi di gestione degli eventi, la mortalità e la qualità di vita dei pazienti erano correlati alla morbilità degli eventi stessi.

Popolazione

L'analisi è stata condotta su pazienti adulti con ITP cronica. Al basale, il 54% dei pazienti era di sesso femminile con età mediana di 52 anni (range 34-68). I valori medi di peso, altezza e superficie corporea erano pari rispettivamente a 69,2 kg, 1,71 m e 1,72 m² [33,34].

Comparatori

Il modello ha valutato la costo-efficacia dell'utilizzo di romiplostim all'interno dell'attuale percorso di trattamento della ITP cronica. Tutti i pazienti hanno ricevuto il primo trattamento attivo e i pazienti che non ottenevano una risposta, o andavano incontro a recidiva, ricevevano una seconda linea di trattamento attivo. Successivamente, in caso di fallimento anche della seconda linea, i pazienti ricevevano una terza linea di trattamento (azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile - MMF o splenectomia). Dopo fallimento di questa ulteriore linea di trattamento i pazienti passavano a una quarta e ultima linea di trattamento non-attivo (*watch and rescue*).

Nel modello sono state confrontate due strategie terapeutiche:

1. romiplostim è utilizzato come primo trattamento attivo e in seconda linea l'82,5% dei pazienti riceve eltrombopag e il 17,5% rituximab;
2. eltrombopag è utilizzato come primo trattamento attivo e in seconda linea l'82,5% dei pazienti riceve romiplostim e il 17,5% rituximab.

Per tutte le strategie considerate è stato assunto che nella terza linea di trattamento attivo le opzioni terapeutiche fossero così distribuite:

- 50% azatioprina;
- 16% ciclosporina;
- 16% MMF;
- 18% splenectomia.

DATI DI INPUT

Nei paragrafi che seguono vengono riportati le fonti e i metodi di calcolo dei dati clinici di input relativi a efficacia e tassi di recidiva, remissione, mortalità e sanguinamenti. Gli eventi avversi non sono stati inclusi nel modello a causa della scarsità di fonti relative al loro impatto su costi e qualità di vita. Tuttavia, si prevede che l'esclusione degli effetti avversi associati a romiplostim e a eltrombopag abbia un impatto limitato a causa della bassa incidenza di eventi avversi [29].

Efficacia

Nella presente analisi un trattamento è stato considerato efficace in presenza di risposta, definita come il raggiungimento di livelli di piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$, da parte del paziente.

Per romiplostim è stato utilizzato il tasso di risposta dell'87% riportato dall'analisi di dati aggregati pubblicata da Kuter e colleghi [33]. In assenza di studi di confronto diretto, l'efficacia di eltrombopag è stata stimata mediante confronto indiretto (network metanalisi). In particolare, è stata condotta una ricerca sistematica della letteratura per individuare tutti gli studi clinici randomizzati (RCT) condotti su pazienti adulti con ITP cronica, trattati con placebo, romiplostim o eltrombopag al dosaggio approvato e in cui la risposta al trattamento fosse definita come conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$.

In totale, 3 RCT hanno soddisfatto i criteri di inclusione:

- lo studio NCT00102323, di fase 3, randomizzato in doppio-cieco, che ha confrontato romiplostim vs placebo in pazienti con ITC cronica sottoposti a splenectomia [22];
- lo studio NCT00102336, di fase 3, randomizzato in doppio-cieco, che ha confrontato romiplostim vs placebo in pazienti con ITC cronica non sottoposti a splenectomia [22];
- lo studio RAISE, di fase 3, randomizzato in doppio-cieco che ha confrontato eltrombopag vs placebo in pazienti con ITC cronica che avevano risposto ad almeno 1 precedente trattamento [35].

I risultati della network metanalisi hanno mostrato che entrambi i trattamenti erano associati a un aumento statisticamente significativo della risposta piastrinica, rispetto al placebo, con romiplostim che ha mostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto a eltrombopag (odds ratio - OR = 0,17; IC95%: 0,04-0,78).

I tassi di risposta per le successive linee di trattamento sono stati ricavati dalla letteratura (Tabella 1). L'efficacia di azatioprina e MMF è stata assunta uguale a quella di ciclosporina.

Per quanto riguarda la splenectomia, è stato dimostrato che induce risposte durature in una percentuale sostanziale di pazienti e rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo in una frazione significativa di pazienti [36]. Tuttavia, sebbene potenzialmente curativa, è associata a rischi significativi di complicanze e, pertanto, con l'introduzione di nuovi farmaci, la tendenza generale è di evitare o ritardare la splenectomia [2]. Nel modello il tasso di risposta associato alla splenectomia è stato tratto dall'analisi retrospettiva di Vianelli e colleghi [36] che descrive gli esiti a lungo termine dell'intervento in 233 pazienti con un follow-up minimo di 10 anni (Tabella 1).

Tabella 1. Tassi di risposta utilizzati nel modello

Trattamento	Tasso di risposta (%)	Fonte
Romiplostim	87,0	Kuter et al. 2019 [33]
Eltrombopag	53,2	Stimato da confronto indiretto
Rituximab	57,2	Patel et al. 2012 [37]
Ciclosporina ¹	44,0	Choudhary et al. 2008 [38]
Splenectomia	88,4	Vianelli et al. 2013 [36]
W&R	33,0	Kuter et al. 2019 [33]

¹ Dato utilizzato come proxy di efficacia anche per azatioprina e MMF
W&R = *watch and rescue*

Recidive

Nel modello, per i pazienti che rispondono a un trattamento, è stato assunto che il passaggio alla successiva linea terapeutica avvenisse in accordo con il rischio di recidiva stimato per ogni trattamento considerato. Il rischio di recidiva è stato calcolato utilizzando la seguente formula:

$$\text{Rischio di recidiva} = 1 - \exp(-1/\text{DoR})$$

dove DoR è la durata della risposta, in cicli, del trattamento considerato.

Per romiplostim ed eltrombopag la DoR è stata calcolata a partire dal numero di pazienti che si ritirano ogni anno dagli studi di estensione a lungo termine [29,39] ed è stata stimata pari rispettivamente a 171,6 e 87,6 cicli. I rischi di recidiva per le successive linee di trattamento sono stati ricavati dalla letteratura (Tabella 2), eccetto per la linea W&R in cui i pazienti rimangono fino al decesso. Il rischio associato ad azatioprina ed MMF è stato assunto uguale a quella di ciclosporina. Infine, è stato assunto che i pazienti in remissione avessero la stessa probabilità di andare incontro a recidiva dei pazienti in trattamento.

Il tasso di recidiva associato alla splenectomia è stato tratto dall'analisi retrospettiva di Vianelli e colleghi [36] che riportava una sopravvivenza libera da recidiva del 67% a 20 anni in tutti i pazienti che avevano risposto. La curva di Kaplan-Meier indicava tassi di recidiva dipendenti dal tempo, pertanto, mediante adattamento lineare della curva digitalizzata, sono stati calcolati e utilizzati nel modello tre tassi di recidiva decrescenti corrispondenti a tre periodi di tempo: fino a 2 anni (0,97%), tra i 2 e i 10 anni (0,14%) e >10 anni (0,01%) dopo la splenectomia.

Tabella 2. Rischi di recidiva stimati per i trattamenti considerati nel modello

Trattamento	DoR (cicli)	Rischio di recidiva per ciclo ¹	Fonte
Romiplostim	171,6	0,6%	Kuter et al. 2013 [29]
Eltrombopag	87,6	1,1%	Bussel et al. 2013 [39]
Rituximab	50,8	1,9%	Cooper et al. 2004 [40]; Godeau et al. 2008 [41]; Zaja et al. 2008 [42]
Ciclosporina²	16,2	6,0%	Kappers-Klunne et al. 2001 [43]

¹ Considerando cicli da 28 giorni

² Dato utilizzato come proxy di efficacia anche per azatioprina e MMF

Remissione libera da trattamento

Lo stato di remissione libera da trattamento è stato incluso solo per il primo trattamento attivo. Il modello assume che il 6% pazienti trattati con romiplostim ottengano remissione duratura (conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ per 24 settimane consecutive) e possano interrompere il trattamento [33]. Nel caso base dell'analisi è stato assunto lo stesso tasso di remissione libera da trattamento anche per eltrombopag.

Mortalità

Nel modello è stato ipotizzato che l'aumento del rischio di mortalità, associato a un evento emorragico grave, si verifichi nel ciclo in cui viene registrata l'emorragia ed è stato calcolato a partire dalle informazioni presenti nel database statunitense *Nationwide Inpatient Sample* [18]. In particolare, sono stati calcolati i rischi di decesso associati a emorragia intracranica (13,2%), sanguinamento gastrointestinale (4,6%) e altri sanguinamenti (1,7%).

I tassi di mortalità associati a eventi emorragici sono stati applicati come rischio assoluto di decesso in aggiunta al rischio di mortalità per qualsiasi causa.

Per i pazienti sottoposti a splenectomia è stato stimato un rischio di decesso associato all'intervento

pari a 0,2%, come riportato nello studio di Kojouri e colleghi [44]. Infine, la mortalità per qualsiasi causa è stata tratta dalle Tavole di mortalità riportate dall'ISTAT per maschi e femmine [45].

Sanguinamenti

Nel modello la valutazione degli eventi emorragici è stata effettuata seguendo l'approccio di Weitz e colleghi [23], utilizzando cioè un endpoint composito denominato *Bleeding-Related Episodes* (BRE) e definito come il verificarsi di un evento emorragico e/o l'utilizzo di terapia di salvataggio. I pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ hanno maggiore probabilità di andare incontro a un sanguinamento che richiede ospedalizzazione rispetto ai pazienti con conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ [23]. Pertanto, nel modello è stato assunto che nei pazienti con conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$, gli eventi emorragici potessero essere trattati in setting ambulatoriale e che i pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ fossero ad alto rischio sia per sanguinamenti gestibili ambulatorialmente che per eventi emorragici più gravi che richiedono ospedalizzazione.

In entrambi i casi, il rischio di sanguinamento per ciclo è stato stimato utilizzando il dato aggregato di sanguinamenti riportati nei due bracci di due trial clinici di fase III condotti su romiplostim [23] in quanto è stato assunto che il rischio emorragico dipenda solo dal livello di piastrine e non dal trattamento ricevuto o dall'eventuale splenectomia.

Assumendo un tasso di eventi costante all'interno del ciclo, per i pazienti con conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ è stato stimato un rischio di sanguinamento gestibile in ambulatorio del 12,63% mentre per i pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ è stato stimato un rischio di sanguinamento che necessita ospedalizzazione del 3,69% e un rischio di sanguinamento gestibile in ambulatorio del 40,78%. Nel caso di sanguinamenti che richiedono ospedalizzazione, il modello determina anche il tipo di sanguinamento al fine di attribuire i rispettivi costi, rischi di mortalità e riduzioni di qualità della vita. In particolare, è stato stimato che il 7,14% dei sanguinamenti fossero emorragie intracraniche, il 21,43% sanguinamenti gastrointestinali e il 71,43% altri sanguinamenti [23].

Utilità

I QALY sono stati calcolati pesando gli anni di vita trascorsi dai pazienti per le utilità specifiche nei diversi stati di salute. I valori di utilità sono stati tratti dalla letteratura [46-48] e sono riportati in Tabella 3.

Tabella 3. Utilità per stato di salute

Stato di salute	Utilità	Fonte
Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e TFR ¹	0,918	Scalone et al. 2015 [47]
Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento	0,863	Szende et al. 2010 [48]
Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT	0,734	Szende et al. 2010 [48]
Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento	0,841	Szende et al. 2010 [48]
Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT	0,732	Szende et al. 2010 [48]
Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento GI ²	0,540	McNamara et al. 1997 [46]
Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e altro sanguinamento ²	0,540	McNamara et al. 1997 [46]
Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ ed emorragia intracranica	0,038	Szende et al. 2010 [48]
Splenectomia	0,841	Assunto pari a "Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento"

¹ È stata assunta la stessa utilità della popolazione generale, come riportato da Scalone e colleghi [47]

² In assenza di dati di letteratura è stata utilizzata come proxy l'utilità riportata da McNamara e colleghi [46] per i pazienti con malattia cardiovascolare che hanno riportato sanguinamento GI
GI = gastrointestinale; OUT = ambulatoriale; TRF = remissione libera da trattamento

CONSUMO DI RISORSE E COSTI

Costi di acquisizione dei farmaci

In Tabella 4 sono riportati i costi di acquisizione, il dosaggio e la frequenza di somministrazione (considerando cicli da 28 giorni) dei farmaci considerati nell'analisi. Per la stima dei costi di acquisizione del farmaco iniziale e delle successive linee di trattamento, sono stati considerati i prezzi ex-factory al netto degli sconti obbligatori [49]. Per romiplostim è stato utilizzato un dosaggio settimanale di 3 mcg/kg, in linea con quanto riportato negli studi registrativi [22]. Per gli altri farmaci è stata utilizzata la dose standard riportata nelle linee guida internazionali [2]. Quando il dosaggio era dipendente dal peso o dalla superficie corporea, sono stati assunti dei valori medi pari rispettivamente a 69,2 kg e 1,72 m². Per i pazienti sottoposti a splenectomia è stato applicato un costo *una tantum* di € 6.624 (DRG 392) [50].

Tabella 4. Costi di acquisizione e schema posologico dei farmaci considerati nell'analisi

Principio attivo	Dosaggio	Frequenza di somministrazione ¹	Confezione valorizzata	Costo per confezione (€)
Romiplostim	3 mcg/kg	4 gg/ciclo	250 mcg x 1 fiala	543,76
Eltrombopag	50 mg	28 gg/ciclo	50 mg x 28 compresse	2.284,75
			25 mg x 28 compresse	1.142,38
Rituximab	375 mg/m ²	4 gg una tantum	500 mg x 1 fiala	1.001,93
Ciclosporina	3 mg/kg	28 gg/ciclo	50 mg x 50 compresse	26,28
Azatioprina	2 mg/kg	28 gg/ciclo	50 mg x 50 compresse	7,85
Micofenolato mofetile	2 g	28 gg/ciclo	500 mg x 50 compresse	39,97
IVlg	1 g/kg	2 gg/ciclo	10 g x 1 fiala	550,00
Steroidi IV	40 mg	4 gg/ciclo	8 mg x 6 fiale	551,00

¹ Considerando cicli da 28 giorni
Ciclo = 28 giorni; gg= giorni; Ig = immunoglobuline; IV = endovena

Costi di somministrazione

Tutte le procedure di somministrazione sono state valorizzate utilizzando le tariffe nazionali [50]. Per romiplostim è stato assunto che dopo 1 ciclo, il 61% dei pazienti passasse all'auto-somministrazione domiciliare [51,52]. La somministrazione ambulatoriale di romiplostim è stata valorizzata con la tariffa 89.03 (€ 20,66 a somministrazione) delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale [50] mentre per l'assunzione domiciliare di romiplostim e dei farmaci assunti per via orale non è stato previsto alcun costo di somministrazione.

Per le infusioni endovena è stato utilizzato il DRG 410 [50] ridotto del 90% per adattare la tariffa ai ricoveri per la cura con farmaci innovativi ad alto costo (€ 37,10 per infusione). La tariffa di somministrazione comprende le terapie accessorie, gli eventuali esami diagnostici di laboratorio e strumentali, la visita e la supervisione del personale medico in fase di infusione [53].

Costi di monitoraggio

Il costo di monitoraggio per paziente è stato calcolato sulla base del consumo delle risorse sanitarie [10,22,54–57] e valorizzato secondo le tariffe nazionali vigenti [50] (Tabella 5. a pag. 9).

Tabella 5. Costi unitari e frequenza di utilizzo per ciclo da 28 giorni delle risorse sanitarie necessarie per il monitoraggio delle terapie

Farmaco	Esame del sangue			Esame epatico			Visita specialistica		
	Costo unitario (€)	Fonte	Frequenza (n/ciclo) ¹	Costo unitario	Fonte	Frequenza (n/ciclo) ¹	Costo unitario (€)	Fonte	Frequenza (n/ciclo) ¹
Romiplostim (cicli 1-2)	5,75	Tariffe 91.49.2 90.62.2 [50]	4	7,04	Tariffe 90.23.5 90.09.2 90.04.5 90.10.5 90.05.1 90.25.5 [50]	0	20,66	Tariffa 89.7 [50]	4
Romiplostim (cicli 3+)			1			0			1
Romiplostim auto-somm. (cicli 1-2)			1			0			1
Romiplostim auto-somm. (cicli 3+)			1			0			1
Eltrombopag			1			1			1
Rituximab			1			1			1
Ciclosporina			2			0			2
Azatioprina			2			0			2
Micofenolato mofetil			2			0			2
IVIg o steroidi IV			4			0			4

¹ Considerando cicli da 28 giorni

Ig = immunoglobulina; IV = endovena

Costo farmaci di salvataggio

I farmaci di salvataggio sono definiti come qualsiasi farmaco somministrato allo scopo di aumentare la conta piastrinica e ridurre il rischio di sanguinamento [23]. I farmaci di salvataggio vengono somministrati ai pazienti con emorragia grave che richiede ospedalizzazione, ai pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ ad alto rischio di sanguinamento, ai pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$ con emorragia minore e conseguente visita ambulatoriale e ai pazienti con bassa conta piastrinica in assenza di sanguinamento. Per evitare il doppio conteggio dell'uso dei farmaci di salvataggio, e in accordo con quanto riportato negli studi clinici su romiplostim, i costi sono stati calcolati per tutti i pazienti con conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$, indipendentemente dal verificarsi o meno dell'evento emorragico [18,22,24].

I farmaci raccomandati come terapia di salvataggio comprendono immunoglobuline endovena (IVIg), trasfusioni di piastrine e steroidi endovena [23]. A causa di dati insufficienti relativi alle trasfusioni piastriniche, nel modello è stata presa in considerazione solo la somministrazione di Ig e di steroidi. La distribuzione di utilizzo di IVIg e steroidi IV è stata calcolata sulla base dell'utilizzo di IVIg riportato nel braccio placebo degli studi clinici su romiplostim [18,22,24] ed è pari al 49% e 51% nei pazienti che non avevano ricevuto splenectomia e a 83,7% e 16,3% nei pazienti sottoposti a splenectomia. Nel modello questi valori sono stati applicati come pesi per stimare il costo per ciclo del farmaco di salvataggio.

Costi legati ai sanguinamenti

Il consumo di risorse sanitarie per la gestione degli eventi emorragici è stato valorizzato utilizzando le tariffe nazionali [50] (Tabella 6, a pag. 10).

Tabella 6. Costi unitari per la gestione degli eventi emorragici

Evento emorragico	Costo unitario (€)	Fonte
Sanguinamento OUT	20,66	Tariffa 89.03 [50]
Sanguinamento HOS:		
• Sanguinamento GI	2.091,00	DRG 175 [50]
• Emorragia intracranica	3.891,00	DRG 14 [50]
• Altro sanguinamento	457,00	DRG 740 [50]

GI = gastrointestinale; OUT = ambulatoriale; HOS = che richiede ospedalizzazione

Analisi di sensibilità deterministica

L'analisi di sensibilità deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis - DSA*) è stata eseguita facendo variare separatamente ciascun parametro del modello. L'intervallo di variazione dei parametri è stato definito come l'intervallo di confidenza IC95% o l'errore standard (SE) quando disponibili, o come il $\pm 10\%$ del valore utilizzato nel caso base. I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica sono stati rappresentati graficamente con un diagramma a tornado.

Analisi di sensibilità probabilistica

L'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis - PSA*) permette di analizzare simultaneamente l'impatto di varie fonti d'incertezza. L'analisi è stata eseguita mediante una simulazione Monte Carlo assegnando ad ogni parametro del modello una distribuzione statistica di probabilità centrata sul valore base. In assenza di informazione sulla variabilità dei parametri, è stato assunto un SE pari al 10% della stima puntuale. La simulazione è stata eseguita per un totale di 1000 iterazioni e i risultati di ogni iterazione sono stati rappresentati sul piano incrementale della costo-efficacia e sono stati utilizzati per ricavare la curva di accettabilità della costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve - CEAC*).

Analisi di scenario

Per valutare l'impatto di parametri di input alternativi sui risultati del modello sono state condotte alcune analisi di scenario (Tabella 7, a pag. 11).

Nell'analisi di scenario condotta nella prospettiva della società sono stati considerati i costi indiretti associati agli eventi inclusi nel modello (es. visite di monitoraggio, eventi emorragici, somministrazione dei farmaci, ecc.) nell'ipotesi che implicino una perdita di produttività per il paziente e quindi per la società. In particolare, è stata assunta una perdita di 4 ore per le somministrazioni ambulatoriali, le infusioni IV, la gestione ambulatoriale dei sanguinamenti minori e le visite di monitoraggio. Per la gestione ospedaliera dei sanguinamenti maggiori e la splenectomia sono stati utilizzati i dati relativi ai giorni medi di ricovero [62]. Sulla base della retribuzione media italiana nel 2021 e considerando 255 giornate lavorative di 8 ore [63], la perdita di produttività è stata valorizzata pari a 14,36 €/ora persa.

RISULTATI

Caso base

La Tabella 8 (a pag. 12) riassume gli outcome assoluti e incrementali clinici ed economici valutati dal modello per la sequenza di trattamento che prevede romiplostim come primo trattamento attivo, rispetto alla sequenza che inizia con eltrombopag, lungo un orizzonte temporale di 30 anni. L'analisi ha stimato che la sequenza che inizia con romiplostim sia associata a una riduzione dei costi e a un aumento di LY e di QALY rendendo l'utilizzo di romiplostim come primo trattamento attivo una strategia dominante nella gestione dei pazienti con ITP cronica.

Tabella 7. Descrizione delle analisi di scenario

Scenario	Caso base	Fonte	Valore alternativo	Fonte
No tasso di sconto	3%	Capri et al. 2001 [32]	0%	Assunzione
Tasso di sconto più elevato	3%	Capri et al. 2001 [32]	5%	Assunzione
Orizzonte temporale di 5 anni	30	Assunzione	5	Assunzione
Orizzonte temporale di 10 anni	30	Assunzione	10	Assunzione
Utilità EQ-5D	Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento 0,863 Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT 0,734 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento 0,841 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT 0,732 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ ed emorragia intracranica 0,038	Szende et al. 2010 [48]	Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento 0,790 Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT 0,730 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e nessun sanguinamento 0,840 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ e sanguinamento OUT 0,730 Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ ed emorragia intracranica 0,038	Sanz 2011 [58]
Tasso di risposta splenectomia alternativo	88,4%	Vianelli et al. 2013 [36]	91,8%	Mikhael 2009 [59]
Tasso emorragico alternativo	Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ Rischio emorragia OUT = 12,63% Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ Rischio emorragia HOS = 3,69% Rischio emorragia OUT = 40,78%	Weitz et al. 2012 [23]	Piastrine $\geq 50 \times 10^9/L$ Rischio emorragia OUT = 3,17% Piastrine $< 50 \times 10^9/L$ Rischio emorragia HOS = 7,65% Rischio emorragia OUT = 9,53%	Mihaylov 2020 [60]
No splenectomia come alternativa terapeutica	Azatioprina = 50% Ciclosporina = 16% MMF = 16% Splenectomia = 18%	Expert opinion	Azatioprina = 56% Ciclosporina = 22% MMF = 22% Splenectomia = 0%	Assunzione
Nessun ritardo nel passaggio al trattamento successivo in assenza di risposta al primo trattamento attivo	In assenza di risposta i pazienti iniziano il trattamento successivo dopo 4 cicli dall'inizio del primo trattamento attivo	Assunzione	In assenza di risposta i pazienti iniziano il trattamento successivo nel ciclo seguente	Assunzione
Meno cicli di ritardo nel passaggio al trattamento successivo se assenza risposta al primo trattamento attivo	In assenza di risposta i pazienti iniziano il trattamento successivo dopo 4 cicli dall'inizio del primo trattamento attivo	Assunzione	In assenza di risposta i pazienti iniziano il trattamento successivo dopo 2 cicli dall'inizio del primo trattamento attivo	Assunzione
No auto-somministrazione romiplostim	61%	Assunzione	0%	Assunzione
Uguale efficacia per tutti i trattamenti	OR eltrombopag = 0,17	Confronto indiretto	OR eltrombopag = 1	Assunzione
Prospettiva della società	Prospettiva SSN	Assunzione	Prospettiva della società	Assunzione
Spreco farmaci non valorizzato ¹	Spreco farmaci valorizzato (no <i>vial sharing</i>)	Assunzione	Spreco farmaci non valorizzato	Assunzione
Dosaggi alternativi	Romiplostim 3 mcg/kg/settimana Eltrombopag 50 mg/die	Provan et al. 2019 [2]; Kuter et al. 2008 [22]	Romiplostim 3,4 mcg/kg/settimana Eltrombopag 58 mg/die	Kuter et al. 2019 [33]; EMA 2015 [61]

¹ Il *vial sharing* non è possibile per i pazienti che si auto-somministrano romiplostim al domicilio

HOS = che richiede ospedalizzazione; MMF = micofenolato mofetil; OR = odds ratio; OUT = ambulatoriale; SSN = Servizio Sanitario Nazionale

Tabella 8. Risultati – caso base

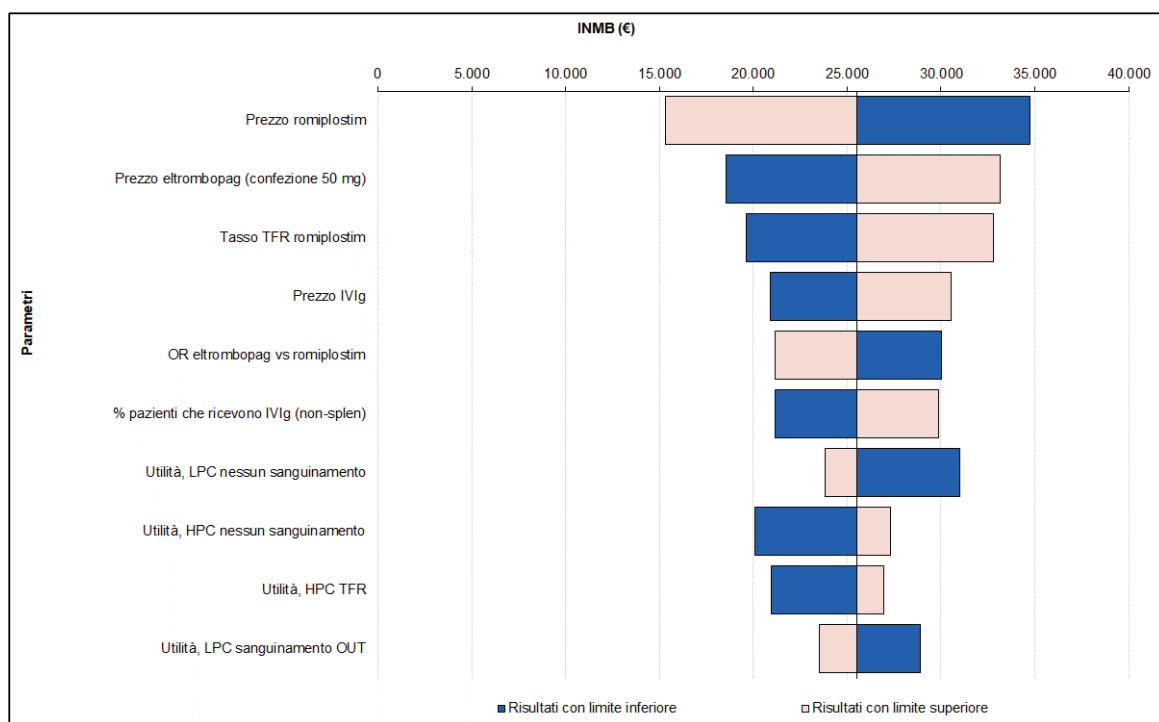
	Romiplostim	Eltrombopag
Costi (€)		
Primo trattamento attivo	213.861	95.115
Secondo trattamento attivo	51.947	161.902
Rituximab	1.611	2.055
Azatioprina/Ciclosporina/MMF	2.417	2.536
Splenectomia	1.503	1.578
W&R	284.062	305.927
Costi totali	555.401	569.113
Differenza (romiplostim – eltrombopag)	- 13.712	
Life Years - LY		
Primo trattamento attivo	7,65	3,06
Secondo trattamento attivo	1,64	5,45
Rituximab	0,25	0,32
Azatioprina/Ciclosporina/MMF	0,31	0,32
Splenectomia	0,99	1,06
W&R	6,62	7,13
LY totali	17,45	17,35
Differenza (romiplostim – eltrombopag)	0,10	
ICER	Dominante	
Quality-Adjusted Life-Years - QALY		
Primo trattamento attivo	6,50	4,61
Secondo trattamento attivo	1,39	2,44
Rituximab	0,21	0,27
Azatioprina/Ciclosporina/MMF	0,26	0,27
Splenectomia	0,83	0,90
W&R	5,30	5,70
QALY Totale	14,48	14,19
Differenza (romiplostim – eltrombopag)	0,29	
ICER	Dominante	

ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; LY = anni di vita; MMF = micofenolato mofetile;
 QALY = sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita; W&R = watch and rescue

Analisi di sensibilità deterministica

Nella DSA è stato utilizzato come outcome di interesse il beneficio monetario netto incrementale (*Incremental Net Monetary Benefit - INMB*), definito come la differenza tra i QALY incrementali ($QALY_1 - QALY_2$), moltiplicati per la soglia di disponibilità a pagare (*Willingness To Pay - WTP*) e i costi incrementali ($Costi_1 - Costi_2$). Se l'INMB è positivo il trattamento 1 è economicamente vantaggioso rispetto al trattamento 2. Nell'analisi è stata considerata una WTP di € 40.000 per QALY guadagnato. Come si può osservare nella Figura 2, in cui sono riportati i 10 parametri che hanno avuto il maggior impatto sull'INMB quando sono stati fatti variare ai limiti superiore e inferiore, i risultati del modello sono risultati più sensibili al prezzo dei farmaci, al tasso di TFR di romiplostim e all'OR utilizzato per stimare l'efficacia di eltrombopag.

Figura 2. Analisi di sensibilità deterministica¹



¹ Nell'analisi è stata considerata una WTP pari a € 40,000 per QALY guadagnato

HPC = conta piastrinica elevata; Ig = immunoglobuline; IV = endovena; LPC = conta piastrinica bassa;

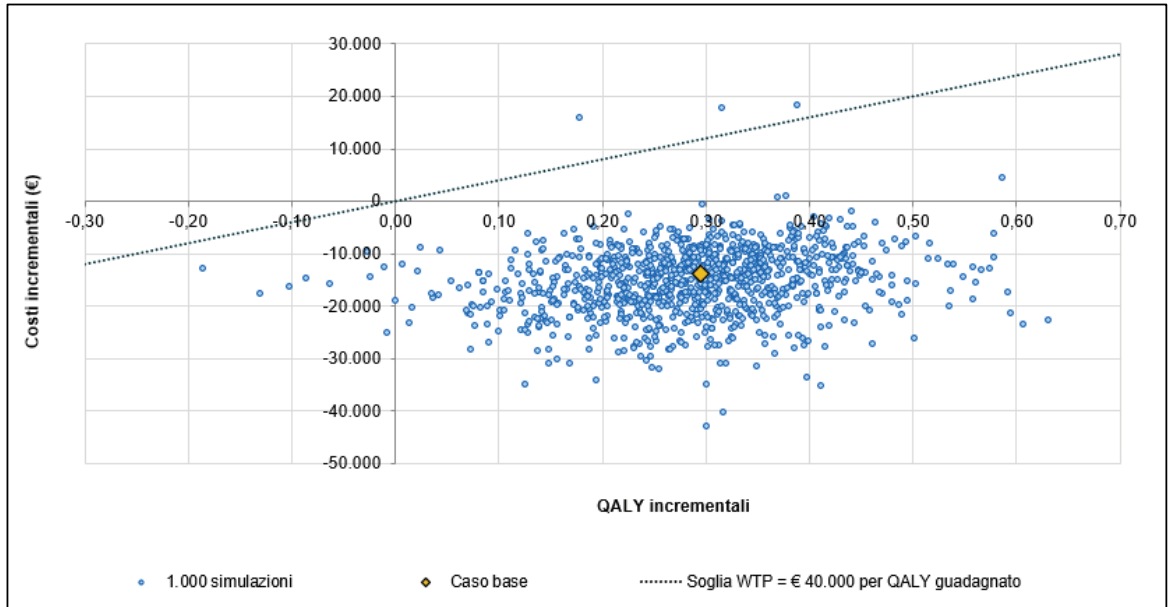
OR = odds ratio; QALY = sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita; TFR = remissione libera da trattamento

Analisi di sensibilità probabilistica

In Figura 3 (a pag. 14) è riportato il piano incrementale della costo-efficacia che mostra la distribuzione delle 1.000 iterazioni in termini di costi e QALY incrementali. Come si può osservare, le nuvole di punti sono sufficientemente compatte intorno al valore centrale, dimostrando una buona stabilità dei dati del modello e confermando i risultati del caso base secondo i quali romiplostim è una strategia dominante vs eltrombopag come primo trattamento attivo per la ITP cronica.

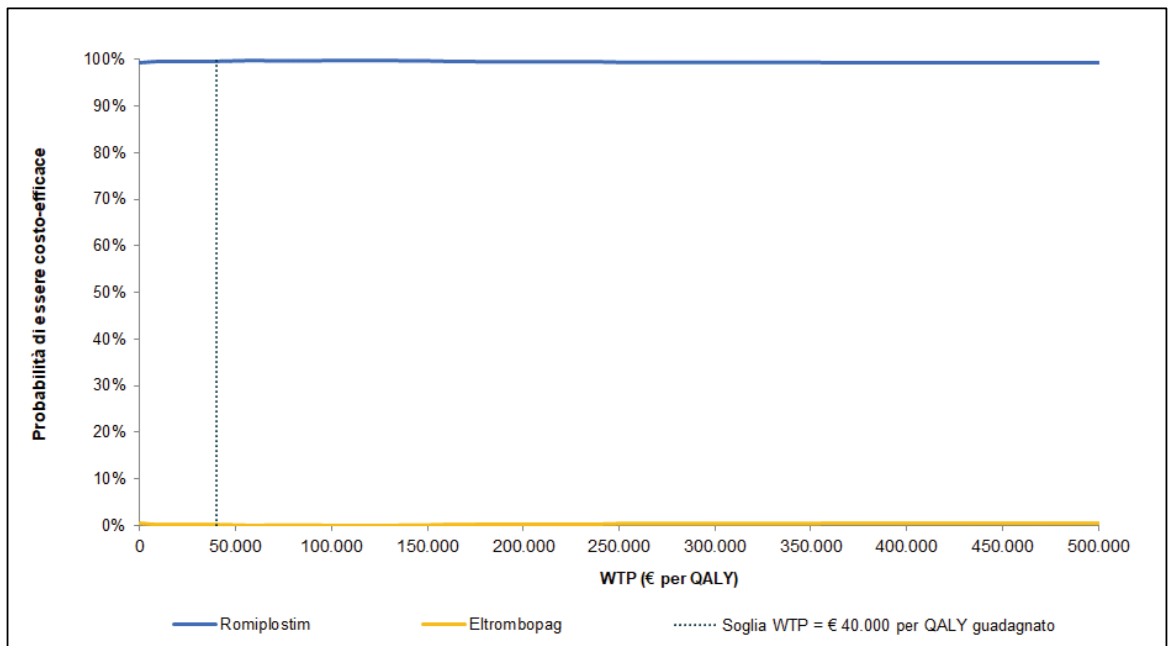
In Figura 4 (a pag. 14) è riportata la curva di accettabilità della costo-efficacia che mostra come, per qualsiasi soglia di WTP, l'uso di romiplostim come primo trattamento attivo ha una probabilità del 100% di essere costo-efficace rispetto all'uso di eltrombopag.

Figura 3. Analisi di sensibilità probabilistica: piano della costo-efficacia incrementale



QALY = sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita; WTP = willingness-to-pay

Figura 4. Analisi di sensibilità probabilistica: curva di accettabilità della costo-efficacia



QALY = sopravvivenza aggiustata per la qualità della vita; WTP = willingness-to-pay

Analisi di scenario

In Tabella 9 sono riportati i risultati delle analisi di scenario, condotte per valutare l'impatto delle variazioni dei parametri di input e delle ipotesi del modello sui risultati dell'analisi. Tutti gli scenari hanno influito sul vantaggio in termini di INMB e, nel complesso, valutando un'ampia gamma di parametri alternativi e di assunzioni, romiplostim è sempre risultato una strategia dominante come primo trattamento attivo nella ITP cronica.

Tabella 9. Risultati analisi di scenario

Scenario	Costi incrementali (€)	QALY incrementali	INMB ¹ (€)	Variazione vs caso base
Caso base	-13.712	0,29	25.500	-
No tasso di sconto	-16.611	0,40	32.554	7.053
Tasso di sconto più elevato	-12.346	0,25	22.313	3.187
Orizzonte temporale di 5 anni	-7.436	0,12	12.109	13.391
Orizzonte temporale di 10 anni	-10.124	0,18	17.504	7.996
Utilità EQ-5D	-13.712	0,27	24.553	947
Tasso di risposta splenectomia alternativo	-13.548	0,29	25.319	181
Tasso emorragico alternativo	-10.237	0,37	24.865	635
No splenectomia come alternativa terapeutica	-15.182	0,31	27.383	1.883
Nessun ritardo nel passaggio al trattamento successivo in assenza di risposta al primo trattamento attivo	-10.134	0,28	21.372	4.128
Meno cicli di ritardo nel passaggio al trattamento successivo se assenza risposta al primo trattamento attivo	-11.467	0,29	22.890	2.610
No auto-somministrazione romiplostim	-12.564	0,29	24.352	1.148
Uguale efficacia per tutti i trattamenti	-7.576	0,33	20.719	4.781
Prospettiva della società	-14.363	0,29	26.152	651
Spreco farmaci non valorizzato ²	-16.844	0,29	28.632	3.132
Dosaggi alternativi	-32.318	0,29	44.106	18.606

¹ Nell'analisi è stata considerata una WTP pari a € 40,000 per QALY guadagnato

² Il *vial sharing* non è possibile per i pazienti che si auto-somministrano romiplostim al domicilio

INMB = beneficio monetario netto incrementale

DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

Romiplostim è un agonista del recettore della trombopoietina che ha dimostrato di indurre un sostenuto incremento della conta piastrinica al di sopra di $50 \times 10^9/L$ e una significativa riduzione dell'utilizzo di farmaci di salvataggio nei pazienti con ITP cronica [22].

I risultati della presente analisi hanno mostrato che l'utilizzo di una sequenza terapeutica che prevede romiplostim come primo trattamento attivo per i pazienti con ITP cronica rappresenta una strategia dominante (meno costosa e più efficace) rispetto a una sequenza di trattamento che inizia con eltrombopag. L'utilizzo di romiplostim come primo trattamento attivo per i pazienti con ITP cronica è stato infatti associato a un risparmio economico (€ -13.712) e a un guadagno in termini di anni di vita (+0,10 LY) e di qualità di vita (+0,29 QALY), rispetto a eltrombopag. I risultati della PSA hanno mostrato una distribuzione compatta intorno al valore centrale, confermando la solidità dei risultati del caso base. Analogamente, i risultati delle analisi di scenario, nelle quali sono state fatte variare molteplici assunzioni e input del modello, hanno confermato i risultati ottenuti nel caso base.

Un punto di forza chiave della presente valutazione economica è l'inclusione dello stato di salute del TFR nella struttura del modello. Per l'analisi del caso base, il tasso di TFR di romiplostim è stato tratto dall'analisi aggregata degli studi clinici di romiplostim e, data l'inclusione di un'ampia popolazione di pazienti è stata ritenuta una stima affidabile. Lo stesso tasso è stato pertanto applicato anche a eltrombopag.

Sebbene l'uso dell'analisi di dati aggregati pubblicata da Kuter e colleghi [33] abbia fornito stime affidabili, a causa della mancanza di randomizzazione vi è una certa incertezza intrinseca per quanto riguarda il tasso di TFR e la durata della risposta in TFR. In mancanza di dati a lungo termine, la durata della risposta in TFR è stata assunta uguale alla durata della risposta. Inoltre, nell'analisi è stato conservativamente assunto che il rischio di recidiva in TFR sia pari al rischio di recidiva nei pazienti che non hanno raggiunto il TFR.

Per concludere, la presente analisi di costo-efficacia ha dimostrato che romiplostim come primo trattamento attivo nella ITP cronica è una valida alternativa terapeutica in grado di fornire valore clinico, economico e sociale al Servizio Sanitario Nazionale italiano, agli operatori sanitari e ai pazienti.

Funding:

Iniziativa editoriale promossa da Amgen.

Acknowledgements:

L'Autore ringrazia Ombretta Bandi di SEEd Medical Publishers per il medical writing.

Copyright: © 2023 Author

Testata: "Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie"

Registrazione: Tribunale di Milano n° 201 del 05/04/1997

Direttore Responsabile: Giovanni Ravasio

Editore: Economia Sanitaria srl -Via Medici, 39 - 20900 Monza (MB)

BIBLIOGRAFIA

1. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019; 39: 238-49; <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683416>
2. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2019; 3: 3780-3817; <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
3. Pietras NM, Pearson-Shaver AL. Immune Thrombocytopenic Purpura. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
4. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, et al. Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *Journal of Medical Economics* 2020; 23: 184-92; <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1669329>
5. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010: NA-NA; <https://doi.org/10.1002/ajh.21616>
6. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* 2019; 14: 80-87; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
7. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology* 2009; 145: 235-44; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07615.x>
8. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; 124: 3308-15; <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-578336>
9. Perrone V, Giacomini E, Sangiorgi D, et al. Analisi dell'epidemiologia e della farmaco-utilizzazione dei pazienti affetti da trombocitopenia immune primaria in contesti italiani. 2021;
10. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86; <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>
11. Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus* 11: e5849; <https://doi.org/10.7759/cureus.5849>
12. Neunert C, Noroozi N, Norman G, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 457-64; <https://doi.org/10.1111/jth.12813>
13. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
14. McMillan R, Bussel JB, George JN, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2008; 83: 150-54; <https://doi.org/10.1002/ajh.20992>
15. Khellaf M, Le Moine J-G, Poitrinal P, et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol* 2011; 90: 441-46; <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1087-x>
16. Tarantino MD, Mathias SD, Snyder CF, et al. Impact of ITP on physician visits and workplace productivity. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 319-28; <https://doi.org/10.1185/03007990903451298>
17. Aledort LM, Lyons RM, Okano G, et al. The Clinical and Direct Medical Cost Burden of Splenectomy among Managed Care Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Blood* 2006; 108: 5536; <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.5536.5536>

18. Danese MD, Lindquist K, Gleeson M, et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2009; 84: 631-35; <https://doi.org/10.1002/ajh.21500>
19. Pogna EA, Middleton S, Nazir J, et al. Characterization and treatment of immune thrombocytopenia in Europe: a qualitative observational study. *Hematology* 2021; 26: 860-69; <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1992945>
20. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 2019; 3: 3829-66; <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
21. Società Italiana di Ematologia. Linee guida ITP adulto. https://www.aipit.com/wp-content/uploads/2022/04/LG-347_SIE_Trombocitopenia_immune_adulto.pdf. Published 2021. Accessed May 8, 2023
22. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 371: 395-403; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)
23. Weitz I, Sanz MA, Henry D, et al. A novel approach to the evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Current Medical Research and Opinion* 2012; 28: 789-96; <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.684046>
24. Pullarkat VA, Gernsheimer TB, Wasser JS, et al. Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531). *Am J Hematol* 2009; 84: 538-40; <https://doi.org/10.1002/ajh.21463>
25. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. *Int J Hematol* 2011; 94: 71-80; <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0886-8>
26. Michel M, te Boekhorst PAW, Janssens A, et al. Reduced corticosteroid use in adult patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim. *Hematology* 2011; 16: 274-77; <https://doi.org/10.1179/102453311X13025568942005>
27. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150078>
28. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol* 2012; 95: 652-59; <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1065-2>
29. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161: 411-23; <https://doi.org/10.1111/bjh.12260>
30. Revolade - Riassunto delle caratteristiche di Prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004789_039827_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3. Accessed May 26, 2023
31. Nplate - Riassunto delle caratteristiche di prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002317_039002_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3. Accessed May 26, 2023
32. Capri S, Ceci A, Terranova L, et al. Guidelines for Economic Evaluations in Italy: Recommendations from the Italian Group of Pharmacoeconomic Studies. *Drug Information Journal* 2001; 35: 189-201; <https://doi.org/10.1177/009286150103500122>

33. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *Br J Haematol* 2019; 185: 503-13; <https://doi.org/10.1111/bjh.15803>
34. Data on file.
35. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *The Lancet* 2011; 377: 393-402; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
36. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013; 98: 875-80; <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.075648>
37. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5989-95; <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-393975>
38. Choudhary DR, Naithani R, Mahapatra M, et al. Efficacy of cyclosporine as a single agent therapy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: e61-62; <https://doi.org/10.3324/haematol.13481>
39. Bussel JB, Saleh MN, Wong RSM, et al. Update On The Safety and Efficacy Of EXTENDED Treatment With Eltrombopag (EPAG) In Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP). *Blood* 2013; 122: 2315-2315; <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.2315.2315>
40. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura: Rituximab Treatment for Adults with ITP. *British Journal of Haematology* 2004; 125: 232-39; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.04889.x>
41. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-131029>
42. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2008; 93: 930-33; <https://doi.org/10.3324/haematol.12206>
43. Kappers-Klunne MC, Van'T Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy: Cyclosporine in ITP. *British Journal of Haematology* 2001; 114: 121-25; <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x>
44. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34; <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-1168>
45. ISTAT. Tavole di mortalità della popolazione residente. <https://demo.istat.it/app/?i=TVM&l=it>. Published 2021. Accessed May 16, 2023
46. McNamara RL. Echocardiographic Identification of Cardiovascular Sources of Emboli To Guide Clinical Management of Stroke: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 775; <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00001>
47. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, et al. Health Related Quality of Life norm data of the Italian general population: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *ebph* 2015; 12; <https://doi.org/10.2427/11457>

48. Szende A, Brazier J, Schaefer C, et al. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26: 1893-1903; <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.494126>
49. AIFA. Elenchi farmaci di classe A e H. <https://aifa.gov.it/liste-farmaci-a-h>. Published July 20, 2022. Accessed May 17, 2023
50. 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. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2013/01/28/13A00528/sg>. Published January 23, 2013. Accessed May 18, 2023
51. Kuter DJ, Arnold DM, Rodeghiero F, et al. Safety and efficacy of self-administered romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials. *American Journal of Hematology* 2020; 95: 643-51; <https://doi.org/10.1002/ajh.25776>
52. BVA Doxa. Real Life monitoring ITP – BVA Doxa
53. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. Accordo Interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. 20/54/CR/7b/C7. <https://www.statoregioni.it/media/2763/p2-csr-atto-rep-n-101-9lug2020.pdf>. Published March 31, 2020. Accessed May 18, 2023
54. NICE. Overview | Eltrombopag for treating chronic immune thrombocytopenia | Guidance. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293>. Published July 24, 2013. Accessed June 15, 2023
55. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2007.
56. Amgen Data on File. Expert panel: Virtual teleconferencing (Webex) over the results of the questionnaire of inputs to the pharmaco-economic model in the indication persisting idiopathic thrombocytopenia magenta ("early ITP"). 2021;
57. MabThera - Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004768_033315_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3. Accessed June 15, 2023
58. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value in Health* 2011; 14: 90-96; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.017>
59. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, et al. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84: 743-48; <https://doi.org/10.1002/ajh.21501>
60. Mihaylov G, Skopec B, Sninska Z, et al. PLATON: use of romiplostim to treat chronic primary immune thrombocytopenia. *memo* 2020; 13: 227-34; <https://doi.org/10.1007/s12254-020-00580-6>
61. EMA. Assessment report - Revolade. EMA/CHMP/38474/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revolade-h-c-1110-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2015. Accessed May 18, 2023
62. Ministero della Salute. Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. DATI SDO 2020. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3277_allegato.pdf. Published 2022. Accessed May 19, 2023
63. Osservatorio JobPricing. JP Salary Outlook 2022. L'analisi delle retribuzioni italiane. https://jpcncondivi.s3-eu-west-1.amazonaws.com/Whitepaper-guide+e+altri+documenti+/Up+to+date/JP+Salary+Outlook_ed_I.pdf. Published 2022. Accessed May 19, 2023