



ORIGINAL
RESEARCH

Cost-Utility Analysis of Dupilumab for the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children and Adolescents in Italy

Elena Galli¹, Maria Paola Pedone², Miryana Dobрева², Rossella Bitonti³, Roberta Di Turi⁴

¹ Pediatric Allergy Unit, Department of Pediatric Medicine, S.Pietro Fatebenefratelli Hospital, Roma, Italy

² Sanofi S.p.A., Milano, Italy

³ EBMA Consulting, Melegnano, Milano, Italy

⁴ UOC Hospital Pharmacy, Department of Services, Roma 3 ASL, Roma, Italy

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Atopic dermatitis (AD) is a chronic, multifactorial, inflammatory condition characterized by a significant impact on patients' quality of life. Dupilumab is reimbursed by the Italian Medicines Agency (AIFA) for the treatment of adolescent and adult patients with severe AD (according to AIFA registry criteria). Recently, dupilumab has been reimbursed in the treatment of children with severe AD. The objective of this analysis was to estimate the incremental cost-utility ratio (ICUR) of dupilumab compared to current supportive care (SC), for the treatment of severe AD in children (6-11 years) and adolescents (12-17 years) in Italy.

MATERIALS AND METHODS: Cost-effectiveness analysis was conducted using a 1-year decision tree followed by a Markov model over a lifetime period. The base case analysis was performed on the overall population of the LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) and LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) studies, adopting the National Health Service (NHS) perspective. The following costs were considered: acquisition of treatment, management of disease, adverse events and complications. The robustness of the model was tested through sensitivity analysis. In addition, a scenario analysis adopting the social perspective was performed.

RESULTS: In the base case, over a lifetime, dupilumab was more effective than SC in both children and adolescents (+2.44 and +1.62 quality-adjusted life years—QALYs, respectively). The introduction of dupilumab generated an increase in treatment costs (+€ 64,800 and +€ 52,853 € for children and adolescents, respectively), partially offset by a decrease in the costs of disease management and complications. Incremental cost-utility ratios (ICURs) were € 21,189 per QALY gained, for children, and € 26,569 per QALY gained, for adolescents. In both cases, the ICUR was lower than the willingness to pay threshold considered in Italy (€ 50,000 per QALY gained). Both the deterministic and probabilistic sensitivity analysis confirmed the robustness of the base case results. Finally, the scenario analysis, adopting the social perspective, showed coherent results compared to the base case.

DISCUSSION: Dupilumab is a cost-effective option for the treatment of children and adolescents with severe AD eligible for systemic treatment in Italy compared to SC, from both the NHS and social perspective, confirming the results obtained in the adult population.

Keywords

Atopic dermatitis; Cost-utility analysis; Dupilumab; Pediatrics

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA) o eczema è un patologia cutanea infiammatoria molto frequente, a decorso cronico-ricidivante [1]. La patogenesi della DA è determinata dall'interazione di fattori genetici, epigenetici ed ambientali, un eterogeneo spettro di difetti dell'immunità innata e adattiva e importanti e numerose alterazioni della barriera e del microbioma cutaneo, che facilitano una predisposizione alle infezioni. La DA, come altre malattie allergiche quali asma, allergia alimentare, rinite e rinosinusite con polipi nasali, sono patologie caratterizzate da una reazione infiammatoria di tipo 2, nella quale gioca un ruolo chiave l'aumento di citochine infiammatorie IL-4 e IL-13 [2,3]. La DA provoca un'eruzione cutanea particolarmente pruriginosa e lesioni, la cui distribuzione può variare a seconda dell'età, in grado di provocare

Corresponding author

Rossella Bitonti
rossella.bitonti@ebmaconsulting.com

Received: 7 April 2022

Accepted: 13 June 2022

Published: 22 June 2022



un sostanziale impatto sulla qualità della vita del paziente [4,5]. La prevalenza complessiva della DA è tra il 10 e il 20% in età pediatrica [6] e tra il 2 e il 5% in età adulta [6,7], a seconda della nazione presa in considerazione. In Italia, il più recente studio epidemiologico mostra una prevalenza della DA pari al 16,5% nella popolazione adolescenziale [8]. La DA è una malattia a esordio precoce: il 60% dei pazienti presenta manifestazioni cliniche nei primi due anni e l'85% nei primi cinque anni di vita [6]. Approssimativamente, il 60% dei pazienti con DA nei primi anni di vita raggiunge la remissione nell'adolescenza [9], anche se più recenti segnalazioni riportano una durata della malattia fino a età adulta e comparsa della DA anche in età senile [10]. L'impatto della DA sulla qualità della vita dei pazienti è considerevole. L'aspetto della cute, eritematosa, desquamante/essudante e/o infetta, in aree ben visibili quali volto, collo, braccia e gambe causa facilmente conseguenze sul piano emotivo e psicologico, tra cui maggiore dipendenza emotiva, paura ed ansia. Il prurito, sempre presente, o il dolore per le lesioni, possono causare difficoltà alla concentrazione, allo studio e al lavoro, con importanti turbe del ritmo sonno-veglia, stanchezza, e deterioramento delle relazioni sociali [6,11]. Nel caso dei bambini, l'impatto della DA coinvolge frequentemente anche la famiglia, specie nelle forme di media-severa gravità [6,11]. La gestione terapeutica della DA è complessa e prevede il controllo dei sintomi acuti, la stabilizzazione a lungo termine e la prevenzione delle riacutizzazioni [12,13]. L'utilizzo di corticosteroidi topici rappresenta la terapia antinfiammatoria di prima linea, specie nelle forme lievi-moderate, ma non può essere utilizzata per lunghi periodi; le forme gravi richiedono, invece, trattamenti sistemici [10,12,13]. Attualmente, la maggioranza degli Autori concorda che gli steroidi orali (CS) non dovrebbero essere usati come trattamento sistemico in pediatria e, in ogni caso, il loro uso è scoraggiato e riservato solo alle forme più gravi, in particolari circostanze e per brevi periodi [6,10,12-14]. In Italia, la ciclosporina è l'unico trattamento sistemico consentito in età pediatrica, nelle forme molto gravi resistenti ai CS, anche se l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato questa terapia solo negli adulti con DA severa [12,13,15]. Gli altri immunosoppressori (metotrexato, azatioprina, micofenolato), possono essere prescritti solo off-label [16].

Dupilumab (nome commerciale: Dupixent®) è un anticorpo monoclonale IgG4, interamente umano, diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4 (IL4R α), subunità essenziale per indurre la segnalazione di IL-4 e IL-13. Si tratta del primo farmaco biologico in grado di ridurre l'infiammazione di tipo 2 della DA, combinando una buona efficacia terapeutica con una bassa incidenza di eventi avversi [17]. Nel 2017, l'EMA ha approvato l'uso di dupilumab per il trattamento della DA da moderata a grave, in pazienti adulti candidabili alla terapia sistemica [18]. Successivamente, l'indicazione è stata estesa ai pazienti adolescenti (12-17 anni) con DA, da moderata a grave, e ai bambini (6-11 anni) con DA grave [18]. L'efficacia clinica di dupilumab nei pazienti adolescenti e bambini è stata valutata, rispettivamente, negli studi LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) e LIBERTY AD PEDI (NCT03345914) [19,20]. I risultati di entrambi gli studi mostrano come dupilumab sia ben tollerato e migliori significativamente il profilo di efficacia e qualità della vita dei pazienti adolescenti e bambini.

Attualmente, in Italia, dupilumab è rimborsato nelle seguenti indicazioni: i) trattamento della DA grave (*Eczema Area and Severity Index* – EASI ≥ 24) in pazienti adulti eleggibili alla terapia sistemica, per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato; ii) trattamento della dermatite atopica grave in pazienti adolescenti (12-17 anni) e bambini (6-11 anni) che presentano un punteggio EASI ≥ 24 oppure una delle seguenti caratteristiche: localizzazione in zone visibili e/o sensibili, valutazione del prurito con scala NRS ≥ 7 , valutazione della qualità della vita con indice CDLQI ≥ 10 ; iii) trattamento dell'asma grave, con infiammazione di tipo 2, negli adulti e negli adolescenti; iv) trattamento della rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) grave negli adulti [21-25].

L'obiettivo della presente analisi è stato quello di stimare il rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) di dupilumab rispetto all'attuale terapia di supporto (SC), per il trattamento della DA grave nei bambini (6-11 anni) e negli adolescenti (12-17 anni) in Italia.

METODI

Struttura dei modelli

La valutazione di costi, esiti clinici e sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita associati a dupilumab rispetto all'attuale terapia di supporto (SC) è stata effettuata attraverso un'analisi farmaco-economica. I modelli impiegati hanno una struttura molto simile a quella di altre valutazioni condotte su condizioni cliniche di pertinenza dermatologica, quali la psoriasi [26-32], artrite psoriasica [26,31,33-35]. Nello specifico, è stato adattato al contesto italiano un

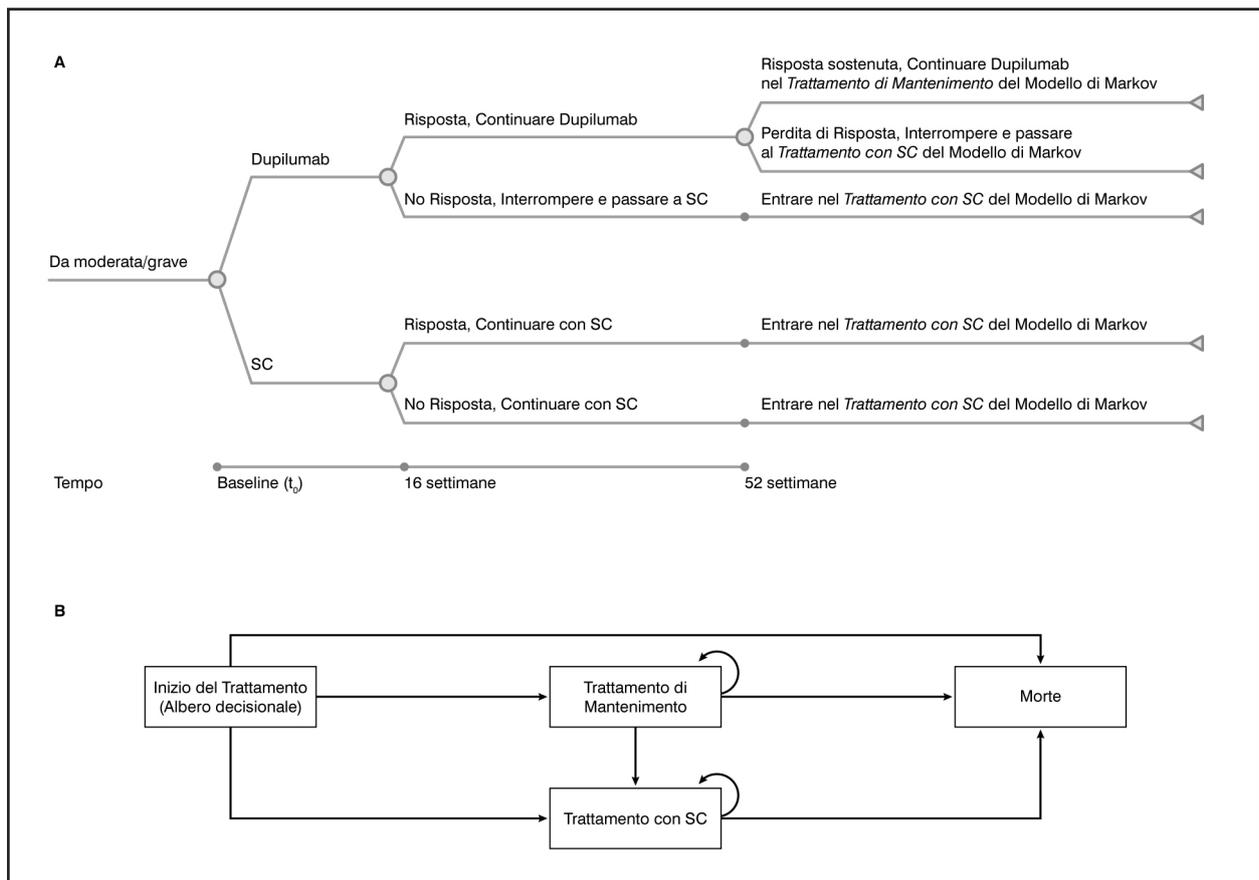


Figura 1. Struttura del modello: (A) albero decisionale; (B) modello di Markov
DA = dermatite atopica; SC = terapia di supporto

modello farmaco-economico, precedentemente sviluppato per la conduzione della medesima valutazione economica dei programmi sanitari in Inghilterra e la successiva sottomissione al *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE [36]), e nella valutazione economica dei pazienti adulti affetti da DA grave in Italia [37]. In entrambe le sottopopolazioni analizzate (adolescenti e bambini), la simulazione dei costi e degli esiti è stata effettuata utilizzando due modelli sequenziali: i) un albero decisionale iniziale, della durata di 1 anno, con nodi probabilistici a 16 e 52 settimane, progettato per stimare gli effetti a breve termine di dupilumab (Figura 1A), seguito da ii) un modello Markov, su un orizzonte temporale *lifetime*, con probabilità di transizione dipendenti dal tempo, al fine di stimare l'efficacia a lungo termine di dupilumab e SC (Figura 1B). I dati inclusi nell'albero decisionale sono ricavati dagli studi LIBERTY AD ADOL (NCT03054428), LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) e CHRONOS [19,20,38]. Completata la simulazione attraverso l'albero decisionale, i pazienti passano al modello di Markov.

Come mostrato nella Figura 1A, tutti i pazienti con DA entrano nel modello al tempo t_0 e ricevono i) dupilumab + terapia di supporto (riportata come "dupilumab"); o ii) terapia di supporto (non in associazione, riportata come "SC"). Dopo 16 settimane, è valutata la risposta al trattamento. I pazienti del gruppo dupilumab che rispondono alla terapia, continueranno a ricevere il trattamento fino alla fine dell'anno 1, quando saranno nuovamente valutati. I pazienti *non responder* interromperanno la terapia con dupilumab e passeranno al trattamento con SC, a causa dell'assenza di una risposta terapeutica adeguata o un'intolleranza al trattamento. I pazienti assegnati al trattamento con SC rimarranno sempre in questo gruppo di trattamento (non essendo disponibili valide alternative terapeutiche), indipendentemente dall'efficacia del trattamento stesso.

Alla fine dell'anno 1, i pazienti *responder* in trattamento con dupilumab sono rivalutati. I pazienti in trattamento con dupilumab con risposta confermata alla fine dell'anno 1 continueranno il trattamento ed entreranno nel modello di Markov (Figura 1B) nello stato di salute chiamato "Trattamento di mantenimento". Tutti i pazienti rimanenti (pazienti trattati con dupilumab senza risposta confermata e pazienti trattati con SC) entreranno nello stato di salute chiamato "Trattamento con SC". Successivamente all'anno 1 (modello di Markov), i

	Sottopopolazione pediatrica	Sottopopolazione adolescente
Numero pazienti, n	367	251
Età media, anni (SD)	8,5 (1,7)	14,5 (1,7)
Sesso maschile, %	49,9	59,0
Etnia caucasica, %	69,2	62,5
Punteggio EASI medio (SD)	37,9 (11,8)	35,5 (14,2)

Tabella I. Caratteristiche al basale dei pazienti
EASI = Eczema Area and Severity Index; SD = deviazione standard

pazienti trattati con dupilumab che si trovano nello stato “Trattamento di mantenimento” potranno: i) rimanere nello stesso stato di salute (se la risposta è mantenuta); o ii) passare al trattamento con SC (se la risposta non è mantenuta); o iii) morire. I pazienti nello stato “Trattamento con SC” possono: i) rimanere nello stesso stato di salute; o ii) morire.

La descrizione della struttura del modello è valida sia per la popolazione pediatrica sia per la popolazione adolescente. È stato applicato un tasso di sconto del 3,0% a costi ed

esiti [39]. Per stimare il rapporto incrementale di dupilumab rispetto alla terapia di supporto nel caso base è stata adottata la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN): sono state considerate solo le risorse sanitarie dirette rimborsate e finanziate dal SSN. Nell’analisi di scenario alternativa è stata adottata la prospettiva della società, includendo oltre ai costi diretti, i costi indiretti (derivanti dalla perdita di produttività).

Dati clinici impiegati nel modello

Dupilumab è stato somministrato con un dosaggio variabile in base al peso e l’età dei pazienti [18].

Per i pazienti pediatrici (6-11 anni) è stato utilizzato il seguente dosaggio: i) peso compreso tra 15 kg e 60 kg, due dosi iniziali da 300 mg, nel giorno 1 e 15, seguite da 300 mg ogni 4 settimane (Q4W) a partire da 15 giorni dopo la dose del giorno 15 (tale dose può essere aumentata a 200 mg ogni 2 settimane in base alla valutazione del medico); ii) peso >60 kg, una dose iniziale da 600 mg seguita da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W).

Per i pazienti adolescenti (12-17 anni) è stato utilizzato il seguente dosaggio: i) peso <60 kg, dose iniziale da 400 mg, seguita da 200 mg ogni 2 settimane (Q2W); ii) peso >60 kg, dose iniziale da 600 mg, seguita da 300 mg ogni 2 settimane (Q2W).

Le caratteristiche al basale dei pazienti considerati nell’analisi (Tabella I) e i dati clinici a 16 settimane, utilizzati nel modello per i pazienti adolescenti e bambini, sono stati ricavati rispettivamente dagli studi LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) e LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) [19,20].

La risposta terapeutica è stata definita come una riduzione di almeno il 50% del punteggio EASI (*Eczema Area and Severity Index*) dall’inizio del trattamento (da qui in avanti definito EASI 50). Questo approccio è risultato coerente con l’approccio adottato nell’analisi farmaco-economica di dupilumab nel trattamento degli adulti [37]. Il tasso di risposta al trattamento con dupilumab a 52 settimane è stato ricavato dallo studio Cork et al. 2021 [40]. Il tasso di risposta al trattamento con SC è stato ricavato dallo studio CHRONOS [38,41]. La Figura 2 mostra i tassi di risposta a 16 e 52 settimane, per trattamento e per sottopopolazione.

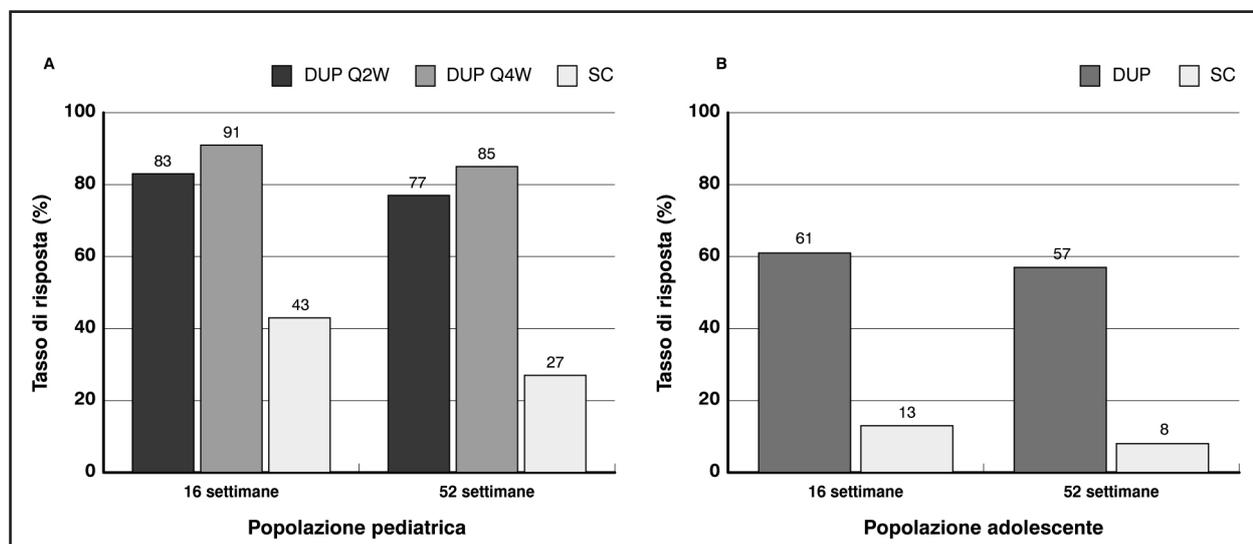


Figura 2. Tassi di risposta a 16 e 52 settimane: (A) popolazione pediatrica; (B) popolazione adolescente
DUP Q2W = dupilumab ogni 2 settimane; DUP Q4W = dupilumab ogni 4 settimane; SC = terapia di supporto

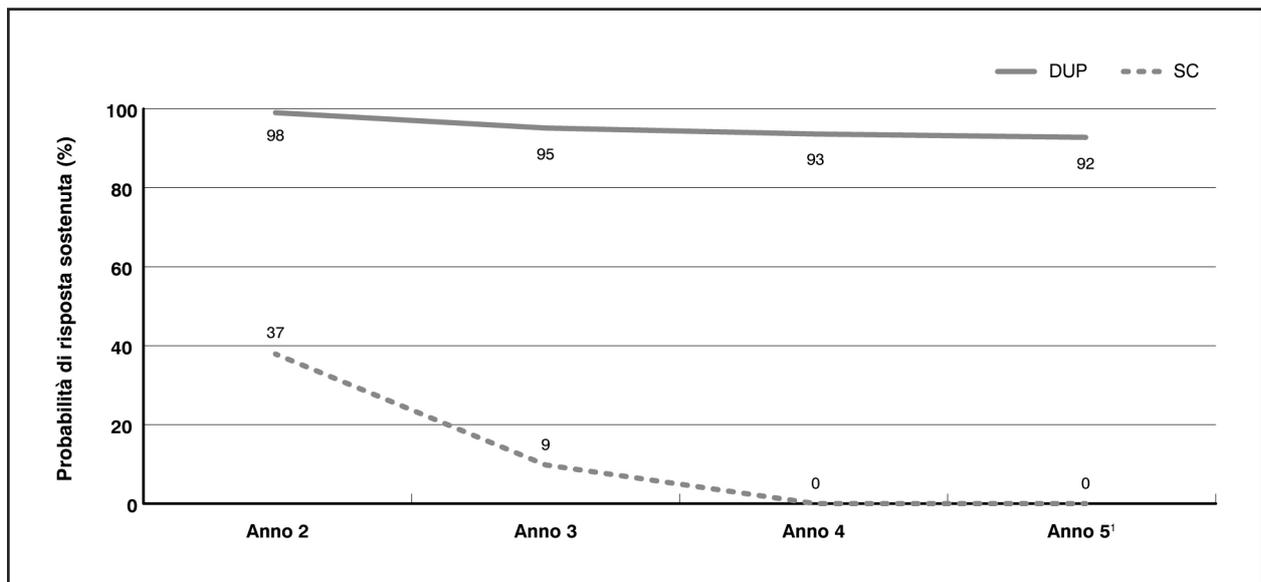


Figura 3. Risposta a lungo termine delle alternative in analisi

DUP = dupilumab; SC = terapia di supporto

¹ Le medesime probabilità sono state utilizzate per gli anni successivi all'Anno 5

La risposta a lungo termine delle alternative di trattamento è stata valutata da un gruppo di 5 esperti della DA [42]. Ai medici è stato chiesto di stimare la probabilità di mantenimento dell'efficacia nell'anno 1 (e conseguentemente sul mantenimento dei benefici riguardanti la qualità di vita) e negli anni successivi per dupilumab e SC. La Figura 3 mostra le stime di risposta a lungo termine. Per entrambe le sottopopolazioni, è stato ipotizzato un “*warning effect*” (progressiva riduzione dell'efficacia del trattamento nel tempo) che, secondo gli esperti, era da ritenersi più marcata con SC rispetto a dupilumab, che dovrebbe garantire un'efficacia sostenuta nel tempo.

Nel gruppo dupilumab, la probabilità di rimanere in trattamento attivo è stata ridotta per il rischio di interruzione, data dalla proporzione di pazienti che non hanno completato il periodo di trattamento di 52 settimane. È stata assunta una probabilità di interruzione del trattamento pari a quella osservata nello studio SOLO [43,44], in cui il 6,3% dei pazienti ha interrotto il trattamento durante lo studio di estensione [45].

Infine, è stato considerato l'effetto degli eventi avversi sui costi. L'incidenza di eventi avversi è stata ricavata dallo studio LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) per i bambini e LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) per gli adolescenti [19,20]. Gli eventi avversi più comuni, associati al trattamento con dupilumab sono stati: reazioni al sito di iniezione, congiuntivite allergica, congiuntivite infettiva, herpes orale e infezione della cute. I dati sugli eventi avversi sono riportati nella sezione successiva (“Dati di costo impiegati nel modello”).

Dati di costo impiegati nel modello

Coerentemente alla prospettiva d'analisi adottata nel caso base, sono stati identificati, misurati e quantificati i seguenti costi diretti sanitari: i) costo di acquisizione delle terapie a confronto; ii) costi di *disease management*; iii) costo di gestione degli eventi avversi associati alle terapie a confronto; iv) costo delle complicanze della malattia (*flares*). I principali input di costo sono riportati in Tabella II.

Per calcolare il costo totale del trattamento con dupilumab, il costo unitario di una fiala (prezzo *ex-factory* per fiala, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale, al netto di eventuali sconti applicati alle strutture pubbliche del SSN [21-25]) è stato moltiplicato per il numero di fiale per trattamento (costo per ciclo) e per il numero di somministrazioni all'anno (costo per anno). Il trattamento con SC consiste principalmente in creme idratanti ed emollienti, perciò, per semplicità, il costo di queste terapie è stato ipotizzato pari a € 0. Si tratta di un'ipotesi conservativa per dupilumab, in quanto questo costo sarebbe comunque attribuibile a entrambi i bracci di trattamento per lo stesso ammontare. I costi di somministrazione di dupilumab non sono stati inclusi nell'analisi, poiché dupilumab è somministrato per via sottocutanea e quasi esclusivamente in un setting domiciliare.

Nel modello è stato ipotizzato che i costi di *disease management* siano correlati ai tassi di risposta del trattamento che sono stati ricavati dagli studi clinici LIBERTY AD ADOL

(NCT03054428), LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) [19,20], Cork et al. [40] e CHRONOS [38,41]. Per determinare i costi associati alla gestione della dermatite atopica nei pazienti pediatrici e adolescenti in funzione della risposta terapeutica, sono stati utilizzati i dati dello studio Ricci et al. (2006) [46]. In questo studio, è stato determinato l'utilizzo di

Tipo di costo	Descrizione	Valore	Note/Referenze
Costi acquisizione farmaco	Dupilumab (€ per fiala)	640,00	Prezzo ex-factory ¹ [21-25]
	SC (€)	0,00	Assunzione
Gestione della malattia (risorse sanitarie)	Costo per paziente <i>responder</i> (€/anno)	847,37	[46] inflazionato dal 2006 a ottobre 2021 [48]
	Costo per paziente <i>non responder</i> (€/anno)	2.208,79	[46] inflazionato dal 2006 a ottobre 2021 [48]
Gestione degli eventi avversi (costi unitari)	Reazione al sito di iniezione (€)	20,66	Visita dermatologica, codice 89.7 [49]
	Congiuntivite allergica (€)	20,66	Visita dermatologica, codice 89.7 [49]
	Congiuntivite infettiva (€)	20,66	Visita dermatologica, codice 89.7 [49]
	Herpes orale (€)	20,66	Visita dermatologica, codice 89.7 [49]
	Infezione della pelle (€)	20,66	Visita dermatologica, codice 89.7 [49]
Gestione degli eventi avversi – pediatrici (tassi di incidenza)	Reazione al sito di iniezione – SC	0,000	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite allergica – SC	0,027	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite infettiva – SC	0,109	Tasso per ciclo [20]
	Herpes orale – SC	0,054	Tasso per ciclo [20]
	Infezione della pelle – SC	0,054	Tasso per ciclo [20]
	Reazione al sito di iniezione – DUP Q4W	0,512	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite allergica – DUP Q4W	0,108	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite infettiva – DUP Q4W	0,135	Tasso per ciclo [20]
	Herpes orale – DUP Q4W	0,000	Tasso per ciclo [20]
	Infezione della pelle – DUP Q4W	0,027	Tasso per ciclo [20]
	Reazione al sito di iniezione – DUP Q2W	0,818	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite allergica – DUP Q2W	0,132	Tasso per ciclo [20]
	Congiuntivite infettiva – DUP Q2W	0,369	Tasso per ciclo [20]
	Herpes orale – DUP Q2W	0,053	Tasso per ciclo [20]
	Infezione della pelle – DUP Q2W	0,026	Tasso per ciclo [20]
Gestione degli eventi avversi – adolescenti (tassi di incidenza)	Reazione al sito di iniezione – SC	0,000	Tasso per ciclo [19]
	Congiuntivite allergica – SC	0,116	Tasso per ciclo [19]
	Congiuntivite infettiva – SC	0,039	Tasso per ciclo [19]
	Herpes orale – SC	0,077	Tasso per ciclo [19]
	Infezione della pelle – SC	0,015	Tasso per ciclo [19]
	Reazione al sito di iniezione – DUP Q2W	0,751	Tasso per ciclo [19]
	Congiuntivite allergica – DUP Q2W	0,118	Tasso per ciclo [19]
	Congiuntivite infettiva – DUP Q2W	0,158	Tasso per ciclo [19]
	Herpes orale – DUP Q2W	0,039	Tasso per ciclo [19]
Infezione della pelle – DUP Q2W	0,039	Tasso per ciclo [19]	
Gestione delle complicanze	Costo unitario di accesso al Pronto Soccorso (€)	291,13	[47] costo inflazionato dal 2007 a ottobre 2021 [48]
	Tasso annuale eruzioni cutanee (%) – dupilumab	18	[38]
	Tasso annuale eruzioni cutanee (%) – SC	78	[38]

Tabella II. Input di costo inclusi nell'analisi

DUP Q2W = dupilumab ogni 2 settimane; DUP Q4W = dupilumab ogni 4 settimane; SC = terapia di supporto

¹ Il prezzo considerato per l'analisi di costo-utilità è il prezzo al netto delle riduzioni obbligatorie di legge e degli sconti nascosti

risorse per i pazienti con dermatite atopica attraverso un'analisi delle risposte a questionari sottoposti a $n = 33$ famiglie. Lo studio ha riportato una spesa annuale media pari a € 694 per le famiglie con figli con dermatite atopica lieve e € 1.809 in quelle con dermatite atopica grave. I suddetti costi sono stati attualizzati per essere inseriti nel modello al fine di determinare i costi di *disease management*, rispettivamente per i pazienti *responder* e *non responder*.

I costi per la gestione degli eventi avversi correlati al trattamento sono stati calcolati moltiplicando i costi unitari nella pratica italiana, per i rispettivi tassi di incidenza. È stato assunto che gli eventi avversi siano gestiti da un medico specialista, indipendentemente dalla tipologia dell'evento.

Inoltre, nell'analisi è stato quantificato il costo dei farmaci per il trattamento delle complicanze della malattia. In particolare, è stato calcolato il costo annuale del trattamento delle eruzioni cutanee (*flares*). Questo costo è stato calcolato moltiplicando il tasso annuale delle eruzioni cutanee, per ogni alternativa in analisi [38], per il costo di un accesso in pronto soccorso [47].

Infine, nell'analisi di scenario alternativo (prospettiva sociale), sono stati inclusi i costi derivanti dalla perdita di produttività dei pazienti e dei *caregiver*, per ognuna delle alternative in analisi (che saranno approfonditi nel paragrafo "Analisi di scenario").

Utilità

Negli studi clinici LIBERTY AD ADOL (NCT03054428), LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) [19,20] non è stato incluso l'EQ-5D come *outcome* riferito dal paziente (*patient reported outcome*). Pertanto, i valori di utilità sono stati ricavati dal sottogruppo di pazienti di età compresa tra 18 e 25 anni dello studio SOLO [44]. All'inizio della simulazione, l'utilità media al basale, ricavata dallo studio SOLO [44] è di 0,59 (Tabella III, riga A). Nel periodo compreso tra la settimana 0 e la settimana 8 (settimane 0-8) è stato assunto che l'utilità rimanesse invariata rispetto al valore iniziale per tutti i pazienti, indipendentemente dal trattamento ricevuto. Per le successive otto settimane di trattamento (settimane 9-16), sono stati utilizzati i valori di utilità riportati nella Tabella III riga B, supponendo che il cambiamento della qualità della vita si verificasse a metà del periodo di 16 settimane. Dopo la settimana 16, per i pazienti *responder* (che proseguono il trattamento iniziale) è stato ipotizzato il mantenimento di un più alto valore di utilità (Tabella III, riga C), mentre per i *non responder* (che passano al gruppo SC) è stata considerato un valore di utilità inferiore (Tabella III, riga D). Sono stati considerati valori di disutilità correlati all'età. In particolare, è stato utilizzato il metodo moltiplicativo, applicando un aggiustamento di -0,004 al valore delle utilità per ogni anno d'età, ricavato dallo studio Ara et al. (2011) [50].

Analisi di sensibilità

Sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica a una via e un'analisi di sensibilità probabilistica per identificare i valori di input con il maggiore effetto sull'ICUR (rapporto costo-utilità incrementale) e valutare la robustezza dell'analisi. Per condurre l'analisi deterministica è stata utilizzata una variazione nei parametri del $\pm 10\%$ del valore del caso-base.

Per l'analisi probabilistica sono state utilizzate le seguenti distribuzioni di probabilità: gamma per i costi e per i tassi di assenteismo da lavoro; beta per le utilità, le altre probabilità/proporzioni incluse nel modello, i tassi di interruzione e le incidenze degli eventi avversi; log-normale per i rischi relativi; normale per le differenze rispetto al basale nei valori di utilità e di EASI (*Eczema Area and Severity Index*).

Utilità	Adolescenti		Bambini		
	DUP Q2W	SC	DUP Q2W	DUP Q4W	SC
A Settimana 0-8 al basale	0,590		0,590		
B Settimana 9-16 indipendentemente dalla risposta	0,853	0,635	0,9322	0,9291	0,7398
C Dopo la settimana 16, <i>responder</i>	0,882	0,770	0,9428	0,9308	0,7961
D Dopo la settimana 16, <i>non responder</i> ¹	0,735	0,622	0,8559	0,8724	0,6953

Tabella III. Valori di utilità utilizzati nel modello

DUP Q2W = dupilumab ogni 2 settimane; DUP Q4W = dupilumab ogni 4 settimane; SC = terapia di supporto

¹ Il dato di utilità dei pazienti *non responder*, dopo la settimana 16, risulta maggiore rispetto al dato al basale al fine di riflettere la possibilità dei pazienti di manifestare un miglioramento nella condizione di salute (e di conseguenza della qualità della vita), seppur non tale da caratterizzare questi pazienti come *responder*

Analisi di scenario

Oltre all'analisi del caso base, secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è stata condotta un'analisi di scenario alternativa adottando la prospettiva della società. In questa analisi sono stati presi in considerazione i costi relativi alla perdita di produttività dei caregiver dei pazienti pediatrici e adolescenti, e dei pazienti stessi raggiunta l'età adulta. Questi costi sono stati calcolati tenendo conto del valore di un'ora di produttività persa (€/h 29,80), del numero di ore lavorative in una giornata (8h) e del numero di giorni di lavoro persi dai caregiver o dai pazienti stessi, distinguendo tra responder o non responder (Tabella IV).

RISULTATI

Risultati del caso base

La Tabella V mostra i risultati dell'analisi costo-utilità (prospettiva SSN; Sottopopolazione A: pazienti pediatrici, Sottopopolazione B: pazienti adolescenti).

Complessivamente, dupilumab è risultato più efficace rispetto a SC nel trattamento di pazienti con DA, con un aumento della sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita (+2,44 QALYs nella popolazione pediatrica e +1,62 QALYs nella popolazione adolescente). L'introduzione di dupilumab ha generato un aumento dei costi di trattamento (+€ 64.800 e +€ 52.853, rispettivamente per i bambini e per gli adolescenti), parzialmente compensato da una diminuzione dei costi di gestione della malattia e delle complicanze. I rapporti incrementali di costo-utilità (ICUR) sono risultati pari a € 21.189 per QALY guadagnato, per i bambini, e a € 26.569 per QALY guadagnato, per gli adolescenti. In entrambi i casi, l'ICUR è risultato inferiore alla soglia della disponibilità a pagare considerata in Italia (€ 50.000 per QALY guadagnato [53,54]).

Analisi di sensibilità

Entrambe le analisi di sensibilità deterministica a una via e probabilistica hanno confermato la robustezza e l'affidabilità dei risultati del caso base.

I risultati dell'analisi di sensibilità deterministica sono evidenziati nel grafico tornado nella Figura 4A (popolazione pediatrica) e nella Figura 4B (popolazione adolescente). Per entrambe le sottopopolazioni è stata stimata una variabilità molto bassa dell'ICUR (ICUR min € 15.830, max € 29.885 per i bambini; ICUR min € 23.351, max € 30.816 per gli adolescenti).

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica sono riportati nella Figura 5A (popolazione pediatrica) e nella Figura 5B (popolazione adolescente) sotto forma di curve di accettabilità.

Giorni di produttività persi (in un mese)	Responder	Non responder	Fonte
Caregiver dei pazienti pediatrici	0,87	2,00	[51]
Caregiver dei pazienti adolescenti	0,35	0,49	[51]
Pazienti > 18 anni	0,98	4,48	[52]

Tabella IV. Giorni di produttività persi

Item	Sottopopolazione A (bambini)			Sottopopolazione B (adolescenti)		
	Dupilumab	SC	Differenza (dupilumab-SC)	Dupilumab	SC	Differenza (dupilumab-SC)
QALYs	19,39	16,95	2,44	18,25	16,63	1,62
Costi diretti (€)						
• Trattamento	64.800	0	64.800	52.853	0	52.853
• Gestione della malattia (assistenza sanitaria)	59.032	70.961	-11.929	61.014	70.088	-9.074
• Eventi avversi	275	154	121	261	152	109
• Complicanze della malattia	5.194	6.591	-1.397	5.432	6.409	-977
• Costi diretti totali	129.300	77.706	51.594	119.560	76.648	42.912
ICUR (€/QALY guadagnato)		21.189			26.569	

Tabella V. Risultati analisi di costo-utilità

ICUR = rapporto incrementale di costo-utilità; QALY = anni aggiustati per la qualità di vita; SC = terapia di supporto

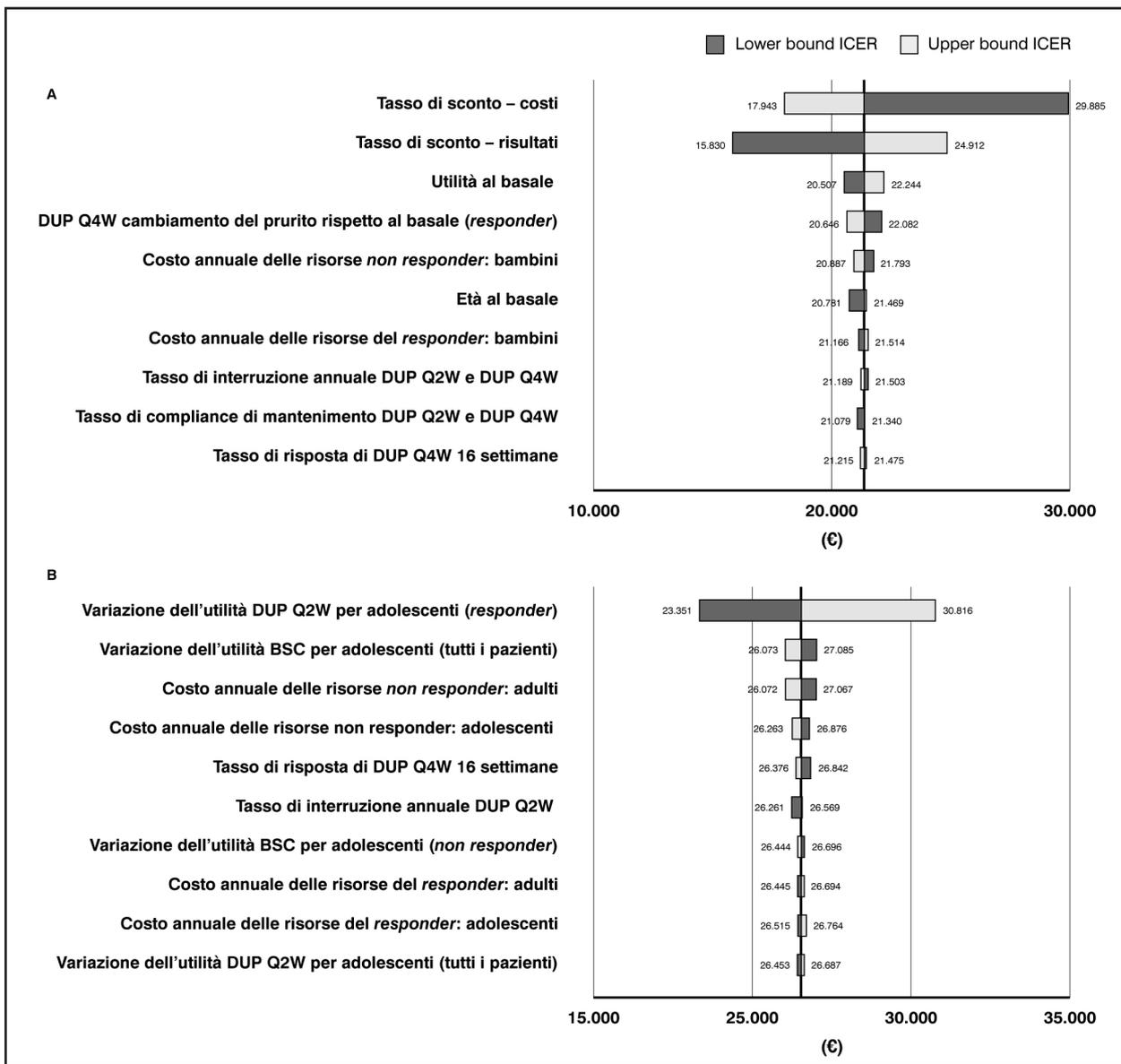


Figura 4. Risultati dell'analisi di sensibilità deterministica: (A) popolazione pediatrica; (B) popolazione adolescente
 BSC = best supportive care; DUP Q2W = dupilumab ogni 2 settimane; DUP Q4W = dupilumab ogni 4 settimane; SC = terapia di supporto

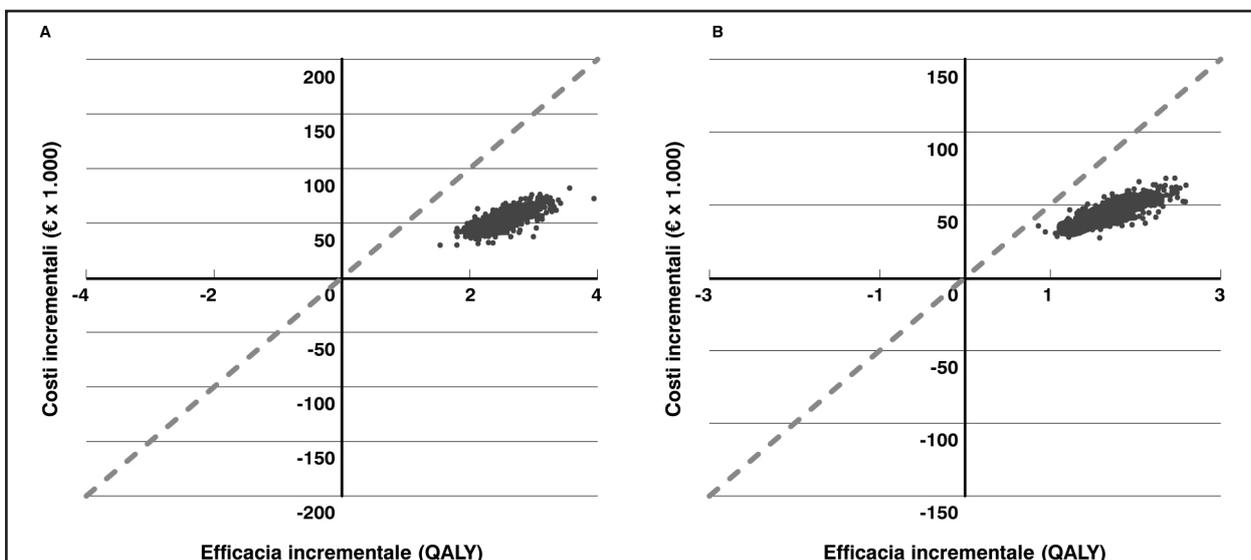


Figura 5. Risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica: (A) popolazione pediatrica; (B) popolazione adolescente
 QALY = anni aggiustati per la qualità della vita

Item	Sottopopolazione A (bambini)			Sottopopolazione B (adolescenti)		
	Dupilumab	SC	Differenza (dupilumab-SC)	Dupilumab	SC	Differenza (dupilumab-SC)
QALYs	19,39	16,95	2,44	18,25	16,63	1,62
Costi (€)						
• Costi diretti (€)	129.300	77.706	51.594	119.560	76.648	42.912
• Costi indiretti (€)	220.665	256.902	-36.237	233.895	264.450	-30.555
• Costi totali (€)	349.965	334.608	15.357	353.455	341.099	12.356
ICUR (€/QALY guadagnato)	6.307			7.651		

Tabella VI. Risultati delle analisi di scenario

ICUR = rapporto incrementale di costo-utilità; QALY = anni aggiustati per la qualità di vita; SC = terapia di supporto

Il confronto tra dupilumab e SC mostra che quando la disponibilità a pagare (WTP, *willingness to pay*) è pari a € 50.000 per QALY guadagnato, dupilumab ha il 100% di probabilità di essere costo-efficace rispetto alla terapia di supporto in entrambe le sottopopolazioni considerate nell'analisi.

Analisi di scenario

I risultati dell'analisi effettuata adottando la prospettiva sociale hanno confermato gli esiti del caso base (Tabella VI). In particolare, l'introduzione di dupilumab ha generato un lieve aumento dei costi diretti e una diminuzione dei costi indiretti pari a -€ 36.237 e -€ 30.555, rispettivamente per la popolazione pediatrica e adolescente. Tale risparmio nei costi indiretti è associato alla minor perdita di produttività dei *caregiver*, finché i pazienti sono al di sotto dei 18 anni, e dei pazienti stessi una volta raggiunta l'età adulta, grazie all'introduzione di dupilumab. I rapporti incrementali di costo-utilità (ICUR) sono risultati pari a € 6.307 e € 7.651 rispettivamente per i bambini e gli adolescenti.

DISCUSSIONE

L'obiettivo della presente analisi economica è stato quello di confrontare dupilumab rispetto alla terapia di supporto (SC), in termini di costi ed esiti, per il trattamento della dermatite atopica grave in pazienti pediatrici (6-11 anni) e adolescenti (12-17 anni) adottando, nel caso base, la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano (SSN). Dupilumab è rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), oltre che negli adulti affetti da dermatite atopica grave per i quali il trattamento con ciclosporina risulta essere controindicato, inefficace o non tollerato, anche negli adolescenti e bambini affetti da dermatite atopica grave. In tutte queste indicazioni, dupilumab è stato riconosciuto come farmaco "innovativo" (un riconoscimento particolare per i farmaci che possiedono un chiaro valore terapeutico aggiunto rispetto alle alternative disponibili e che offrono sostanziali benefici terapeutici per i pazienti). Dupilumab è anche rimborsato per il trattamento dell'asma grave (con infiammazione di tipo 2) negli adulti e negli adolescenti e nella rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) grave negli adulti. Tali patologie spesso coesistono nello stesso paziente. Esse sono infatti caratterizzate da un'infiammazione di tipo 2 mediata dalle interleuchine IL-4 e IL-13. Un farmaco come dupilumab, indicato per il trattamento di diverse patologie, potrebbe determinare un risparmio importante per il SSN come dimostrato dal lavoro di Jommi et al. 2020 [55]. In Italia non sono mai state individuate dai decisori pubblici soglie di accettabilità per gli ICUR; tuttavia, nei paesi che hanno l'euro come valuta, la soglia è generalmente collocata attorno a € 50.000-60.000 per anno di vita guadagnato [53,54]. Inoltre, la Società Italiana di Economia Sanitaria (AIES) [56] ha proposto un *range* informale di accettabilità per l'Italia pari a € 25.000-40.000 per QALY. La presente analisi di costo-utilità ha mostrato che, al prezzo *ex-factory* proposto al SSN italiano al netto degli sconti nascosti, dupilumab è un'alternativa costo-efficace rispetto a SC (con un ICUR che ricade sia all'interno del range proposto dall'AIES, sia al di sotto della soglia dei € 50.000/QALY), per il trattamento della DA grave nei bambini e negli adolescenti. Una conferma aggiuntiva della robustezza dell'analisi del caso base è rappresentata dall'analisi di scenario. L'analisi secondo la prospettiva della società è stata condotta per includere i costi indiretti che non sono rimborsati dal sistema sanitario, ma che impattano sulla vita dei pazienti. È stato stimato che l'introduzione di dupilumab nel contesto italiano

riduca i costi associati alla perdita di produttività rispetto a SC, grazie alla maggior efficacia terapeutica associata a dupilumab.

È necessario approfondire, in maniera critica, la metodologia e i limiti principali di qualsiasi analisi farmaco-economica. I principali aspetti metodologici dell'analisi che richiedono un approfondimento sono: i) l'impiego di un *expert panel* per stimare l'efficacia a lungo termine di dupilumab; ii) l'uso dei risultati dello studio Ricci et al. [46] per la stima dei costi di gestione della malattia; iii) l'utilizzo di ipotesi conservatrici nell'impostazione dell'analisi di costo-utilità. Per ciò che riguarda il primo punto, è importante sottolineare che l'utilizzo del parere di esperti per stimare i dati di input da inserire in un modello farmaco-economico non sia l'approccio più robusto. Tuttavia, in assenza di dati alternativi, questa metodologia è risultata l'unica possibile per la conduzione dell'analisi. Inoltre, il parere degli esperti è stato utilizzato per la determinazione dell'unico dato di input clinico mancante (efficacia a lungo termine di dupilumab vs SC), utilizzando la medesima fonte già validata in sede di valutazione da parte del NICE [36] di dupilumab nel trattamento di pazienti adulti affetti da DA da moderata a grave. Riguardo al secondo punto, lo studio Ricci et al. [46], utilizzato per determinare i costi di gestione della malattia differenziati tra pazienti *responder* e *non responder*, potrebbe risultare non esaustivo nell'identificare tutte le voci di costo associate alla DA. Da un'analisi della letteratura, è stato possibile individuare diversi studi internazionali che hanno considerato alcune voci di costo aggiuntive rispetto allo studio Ricci et al. (costi della riabilitazione e di trasporto [57], costi della perdita di produttività [58]). Questi costi consentirebbero di rappresentare la gestione della DA, in maniera più aderente alla reale pratica clinica. Tuttavia, si tratta di studi internazionali i cui costi potrebbero essere non coerenti con il contesto italiano. Per questa ragione, lo studio Ricci et al. [46] è stato mantenuto, come fonte dei costi di gestione della malattia nel caso base, ed è stata condotta un'analisi di scenario includendo i costi derivanti dalla perdita di produttività. Infine, è importante sottolineare che i costi derivati dallo studio Ricci et al. [46] hanno consentito di effettuare un'assunzione conservativa. L'inclusione di diverse voci di costo potrebbe generare un aumento nei costi di gestione della malattia che rischierebbero di creare un vantaggio per dupilumab. Inoltre, per quanto riguarda tutti gli input economici, è stato adottato un approccio prevalentemente conservativo, escludendo alcuni costi (ad esempio il costo di acquisizione della SC) che avrebbero potuto in qualche modo favorire dupilumab. Infine, occorre sottolineare che alcune delle scelte semplificatrici citate in precedenza potrebbero aver generato degli errori d'accuratezza, seppur di minima rilevanza ai fini del calcolo dell'ICUR. Tuttavia, l'incertezza è stata testata attraverso le analisi di sensibilità che hanno confermato la robustezza dei risultati. Ovviamente, è consigliabile un aggiornamento dei risultati della presente analisi, quando saranno disponibili dati provenienti dall'uso di dupilumab in *real world*. Nonostante alcune limitazioni metodologiche, tipiche dei modelli economici sviluppati subito dopo la conclusione delle sperimentazioni cliniche, riteniamo che l'analisi sia da considerarsi informativa per prescrittori e *policy makers*.

In conclusione, i risultati dell'analisi di costo-utilità confermano che dupilumab è un'opzione terapeutica costo-efficace rispetto alla terapia di supporto per i pazienti pediatrici e adolescenti affetti da dermatite atopica grave in Italia. Gli ICUR risultanti sono favorevoli e inferiori alle soglie di accettabilità comunemente utilizzate in Italia per tutte le analisi condotte.

Funding

This study was financially supported by Sanofi (Milan, Italy).

Conflict of interest

EG and RDT have received fees from Sanofi for the participation in Advisory Boards and/or Conferences. MPP and MD are employed by Sanofi and may hold shares and/or stock options in the company. RB received consulting fees from Sanofi for analysis conduction.

BIBLIOGRAFIA

1. Bylund S, Von Kobyletzki LB, Svalstedt M, et al. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2020;100:320-9; <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
2. Kim BS. Atopic Dermatitis. Medscape, 2021. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1049085-overview> (last accessed June 2022)

3. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35-50; <https://doi.org/10.1038/nrd4624>
4. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy* 2015;70:836-45; <https://doi.org/10.1111/all.12619>
5. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:3-8; <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4005>
6. Gelmetti C, Girolomoni G, Patrizi A. Revisione critica di linee guida e raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti con dermatite atopica, 2016. Available at: https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/dermatite-atopica_sidemast.pdf (last accessed June 2022)
7. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy* 2014;69:3-16; <https://doi.org/10.1111/all.12270>
8. El Hachem M, Naldi L, Neri I, et al. Atopic dermatitis in schoolchildren and adolescents: a critical review of Italian epidemiological data and systemic treatments. *Ital J Dermatol Venerol* 2021;156:650-8; <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06669-9>
9. von Kobyletzki LB, Bornehag C-G, Breeze E, et al. Factors associated with remission of eczema in children: a population-based follow-up study. *Acta Derm Venereol* 2014;94:179-84; <https://doi.org/10.2340/00015555-1681>
10. Galli E, Cinicola B, Carello R, et al. Atopic dermatitis. *Acta Biomed* 2020;91:e2020011; <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10313>
11. Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:245-9; <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x>
12. Galli E, Ricci G, Maiello N, et al. Position Paper sulla gestione della dermatite atopica moderata-grave in età pediatrica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), della Società Italiana di Dermatologia Pediatrica (SIDerP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP). *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(suppl1):1-34
13. Chiricozzi A, Belloni Fortina A, Galli E, et al. Current therapeutic paradigm in pediatric atopic dermatitis: Practical guidance from a national expert panel. *Allergol Immunopathol* 2019;47:194-206; <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.06.008>
14. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther* 2017;7:1-23; <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0170-1>
15. Ciclosporina. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001392_046088_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (last accessed June 2022)
16. Bieber T, Straeter B. Off-label prescriptions for atopic dermatitis in Europe. *Allergy* 2015;70:6-11; <https://doi.org/10.1111/all.12498>
17. Galli E, Ricci G. Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2020;34:22-9
18. Dupixent. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004390/WC500236507.pdf (last accessed June 2022)
19. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology* 2020;156:44-56; <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336>
20. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-93; <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
21. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Dupixent». GU Serie Generale n.208 del 07-09-2018
22. Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Determina 8 ottobre 2020. GU Serie Generale n.256 del 16-10-2020. Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/10/16/256/sg/pdf> (last accessed June 2022)
23. Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Determina 24 novembre 2020 GU Serie Generale n.305 del 09-12-2020. Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/12/09/305/sg/pdf> (last accessed June 2022)

24. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 115. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Dupixent». GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022
25. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Determina n. 116. Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Dupixent». GU Serie Generale n.42 del 19-02-2022
26. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2006;10:1-233; <https://doi.org/10.3310/hta10460>
27. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost utility analysis based on a head-to-head phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A Canadian perspective. *Value Heal* 2011;14:652-6; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.006>
28. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, et al. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1264-72; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08962.x>
29. Anis AH, Bansback N, Sizto S, et al. Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat* 2011;22:65-74; <https://doi.org/10.3109/09546630903551258>
30. Colombo GL, Di Matteo S, Peris K, et al. A cost-utility analysis of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2009;1:53-9 <https://doi.org/10.2147/CEOR.S7348>
31. Graham C, Mollon P, Miles L, et al. A New Cost-Effectiveness Framework For Modeling Psoriasis Treatments. *Value Heal* 2015; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.126>
32. Institute for Clinical and Economic Review. Targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: effectiveness and value. 2016. Available at: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/NE_CEPAC_Psoriasis_Evidence_Report_FINAL_012317.pdf (last accessed June 2022)
33. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1-329; <https://doi.org/10.3310/hta15100>
34. Bojke L, Epstein D, Craig D, et al. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2011;50:iv39-iv47; <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker245>
35. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2014;15:26; <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-26>
36. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis, 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534> (last accessed June 2022)
37. Costanzo A, Furneri G, Bitonti R, et al. Cost-effectiveness analysis of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in adults in Italy. *Glob Reg Heal Technol Assess* 2020;7:57-65; <https://doi.org/10.33393/grhta.2020.710>
38. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)
39. Linee Guida AIFA per le analisi farmacoeconomiche, 2021. Available at: https://www.aifa.gov.it/documenti/20142/1307543/2021.01.22_estratto_linee_guida_sezione_E.pdf (last accessed June 2022)
40. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol* 2021;184:857-70; <https://doi.org/10.1111/bjd.19460>
41. Sanofi. SAR231893. AD1224. CHRONOS - FAS population. Data on file, 2016
42. Sanofi. Summary of the persistence of utility effect survey. Data on file, 2017
43. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>
44. Sanofi. SAR231893. OVERALL. SOLO 1 & SOLO 2 - FAS population. Data on file, 2016
45. Regeneron Pharmaceuticals (Regeneron). Dupilumab - R668-AD-1225. Data on file, 2017
46. Ricci G, Bendandi B, Pagliara L, et al. Atopic Dermatitis in Italian Children: Evaluation of Its Economic Impact. *J Pediatr Heal Care* 2006;20:311-5; <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.04.009>
47. Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN. Pronto Soccorso e sistema 118. Proposta metodologica per la valutazione dei costi dell'emergenza, 2007. Available at: http://www.mattoni.salute.gov.it/mattoni/documenti/11_Valutazione_costi_dell_emergenza.pdf (last accessed June 2022)

48. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Calcolo delle rivalutazioni monetarie. Available at: <https://rivaluta.istat.it/> (last accessed June 2022)
49. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ospedaliere. Supplemento n. 8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato 1 e 3
50. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. *Value Heal* 2011;14:539-45; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2010.10.029>
51. Sanofi. EpiCARE UK study. Data on file, 2019
52. Sanofi. AWARE study. Data on file, 2017
53. Martone N, Lucioni C, Mazzi S, et al. Valutazione di costo-efficacia dei nuovi farmaci oncologici immessi sul mercato italiano. *Glob Reg Heal Technol Assess* 2014;1:31-43
54. Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015;93:118-24; <https://doi.org/10.2471/BLT.14.138206>
55. Jommi C, Cipriani F, Fanelli, et al. L'impatto della cross-copertura di dupilumab sulla spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale. *GRHTA* 2020;7:33-9; <https://doi.org/10.33393/grhta.2020.2139>
56. Fattore, G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2009;11:83-93; <https://doi.org/10.1007/BF03320660>
57. Mohr N, Naatz M, Zeervi L, et al. Cost-of-illness of atopic dermatitis in Germany: data from dermatology routine care. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2021;35:1346-56; <https://doi.org/10.1111/jdv.17203>
58. Toron F, Neary MP, Smith TW, et al. Clinical and Economic Burden of Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis in the UK: A Propensity-Score-Matched Case-Control Study. *Dermatol Ther* 2021;11:907-28; <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00519-7>