



HTA dei dispositivi di controllo urinario artificiale per il trattamento dell'incontinenza urinaria maschile grave post-prostatectomia	3
Executive Summary	4
Obiettivi	5
Nota Metodologica	6
Malattia e attuale ricorso alla tecnologia	8
Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia	12
Descrizione delle caratteristiche di sicurezza delle tecnologie considerate	15
Descrizione delle caratteristiche di efficacia clinica delle tecnologie considerate	19
Costi e valutazione economica	26
Impatto etico e sociale	45
Bibliografia	47



EDITOR-IN-CHIEF

Francesco Saverio Mennini. Roma, Italy

EDITOR-IN-CHIEF EMERITUS

Mario Eandi. Torino, Italy

ADVISORY BOARD

Sarah Acaster. Oxford, UK

Nicola Braggio. Delaware, USA

Thomas Davidson. Linköping, Sweden

Wilson Follador. Sao Paulo, Brazil

Brian Godman. Glasgow, UK

J-Matthias Graf von der Schulenburg.
Hanover, Germany

Anke-Peggy Holtorf. Basel, Switzerland

Mihajlo Jakovljevic. Kragujevac, Serbia

Edward Kim. New Jersey, USA

Güvenç Kockaya. Ankara, Turkey

Carlo Lucioni. Milano, Italy

Lorenzo G. Mantovani. Milano, Italy

Mark JC Nuijten. Amsterdam, The Netherlands

Ewa Orlewska. Kielce, Poland

Lorenzo Pradelli. Torino, Italy

Umberto Restelli. Castellanza, Italy

Steven Simoens. Leuven, Belgium

Giuseppe Turchetti. Pisa, Italy

Xin Xu. Georgia, USA

Richard J. Willke. New York, USA

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways (ISSN 2240-256X) is published by:

SEEd Medical Publishers S.r.l.

Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy

Tel +39-011.566.02.58

info@seedstm.com

www.seedstm.com

EDITORIAL COORDINATORS

Ombretta Bandi

o.bandi@seedstm.com

FOCUS AND SCOPE

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways publishes original researches and reviews in pharmacoeconomics and health economics.

The aim is to provide contents of the highest quality, authority and accessibility. Emphasis is placed on evaluation of new drugs and pharmacoeconomics models, but the journal also publishes economic analysis of all types of healthcare interventions and of

health policy initiatives, evaluation of methodologies, and analysis of pricing and reimbursement systems. Readership include health economists, market access experts, and in general everyone who have an interest in pharmacoeconomics, health economics, health policy, and public health.

Contents are subject to double-blind peer review process and are editorially independent.

Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways is an open access journal that provides immediate open access to all of its articles (both HTML and PDF versions).

For more information on submitting a manuscript, please see the website <https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE>

COPYRIGHT AND PERMISSION

Materials published in *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways* are published under CC BY-NC 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>). Permission for commercial re-use must be secured in writing from: Redazione *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. SEEd S.r.l. Via Magenta, 35 – 10128 Torino, Italy; email: info@seedstm.com

© SEEd S.r.l. – Torino, Italy

Registrazione del Tribunale di Torino:

n. 5436 del 13/10/2000

N. iscrizione ROC: 16323

DISCLAIMER

Although every effort is made by the publisher and the editorial staff to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal does include the personal opinions of the authors; therefore it is not intended to be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. Accordingly, the publisher and the editorial staff accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised to check accurately these data with the drug manufacturer's own published literature.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

May be accessed electronically on <https://journals.seedmedicalpublishers.com/index.php/FE>

HTA dei dispositivi di controllo urinario artificiale per il trattamento dell'incontinenza urinaria maschile grave post-prostatectomia

Francesco Saverio Mennini^{1,2}, Daniele Rossi¹, Andrea Marcellusi¹

¹ Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS – Centre for Economic and International Study, Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata", Italia

² Institute for Leadership and Management in Health – Kingston University London, London, UK

EXECUTIVE SUMMARY

L'incontinenza urinaria (IU) è un sintomo frequente a seguito di prostatectomia radicale per carcinoma della prostata, dal momento che interessa quote elevate di pazienti, che variano a seconda della definizione, delle tempistiche di valutazione, dell'approccio chirurgico e di chi effettua la rilevazione e che possono anche superare l'80% dei pazienti [1]. Nella maggior parte dei casi, il problema si risolve a distanza di un anno. Tuttavia, l'incontinenza permane anche dopo 12 mesi in una quota non trascurabile di pazienti, che varia a seconda delle statistiche e che si attesta intorno a percentuali pari al 10% [1]. L'IU, oltre a rappresentare un problema di tipo igienico e sociale, compromette fortemente la qualità della vita del soggetto che, dopo aver superato il trauma e la paura della patologia oncologica, vive sentimenti di perdita di autostima, associati ad alterazioni nelle relazioni familiari, sociali e nel rapporto col partner, che interessano anche la vita lavorativa [2,3]. Il tavolo tecnico sull'incontinenza – istituito presso il Ministero della Salute – ha definito un percorso basato su evidenze cliniche, che risponde alla necessità di prendersi cura del paziente con IU dopo chirurgia prostatica [4]. Tra le diverse criticità rilevate sul territorio nazionale, emerge il mancato accesso alla terapia chirurgica dell'IU, che non viene proposta perché non effettuata nel centro di cura oncologica, per la limitata proposta di soluzioni terapeutiche offerte al paziente dal chirurgo e per la limitata disponibilità di presidi chirurgici, anche in relazione ai costi. Nel caso dell'IU da sforzo da incompetenza sfinterica dopo prostatectomia radicale, l'opzione dello sfintere urinario artificiale (AUS) rimane il gold standard per l'IU moderata-grave (raccomandazione B ICI, livello di evidenza 2b EAU). Tale giudizio è confermato anche dalla Regione Veneto che, con il Decreto del Direttore generale dell'Area Sanità e Sociale n. 58 del 15.06.2016, ha emanato le "Linee di indirizzo regionali per l'utilizzo di sfinteri urinari artificiali, sling e neurostimolatori sacrali nell'incontinenza urinaria e fecale", con cui si stabilisce che «Lo sfintere urinario artificiale deve essere offerto agli uomini con incontinenza da sforzo (SUI) post-prostatectomia da moderata a severa, a seguito di fallimento della terapia conservativa» [5].

Il paradosso dell'impianto di AUS è che, pur essendo una soluzione terapeutica eccellente e costo-efficace per i pazienti con incontinenza urinaria da moderata a grave, la maggioranza dei candidati non ne ha accesso. Come evidenziato dalla analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) 2016 [6], in Italia vengono effettuati non più di 240 impianti all'anno a fronte di una stima media di circa 1.000 pazienti/anno che vivono con incontinenza non risolta con terapia conservativa. Tali numeri dimostrano un evidente sottoutilizzo della tecnologia di elezione per questi pazienti. Le barriere all'adozione della soluzione chirurgica sono diverse; tra di esse si annoverano la scarsità di informazione adeguata ai pazienti e la mancata allocazione di risorse – economiche e professionali – adeguate a garantire la procedura: spesso gli ospedali hanno pochissime unità/professionalità disponibili, con lunghe liste d'attesa, e un rimborso inadeguato a coprire i costi della procedura da parte del Servizio Sanitario Regionale/Nazionale (SSR/SSN) [7]. Questi fattori disincentivano il ricorso all'impianto dell'AUS anche laddove clinicamente appropriato, determinando un trattamento insufficiente e inadeguato della popolazione eleggibile. Alla luce dell'analisi HTA condotta, sarebbe auspicabile un intervento normativo che riconosca dignità e valore all'impianto dell'AUS post-prostatectomia radicale, laddove la terapia farmacologica si rivelasse insufficiente alla soluzione del problema. L'analisi ha dimostrato come incrementando il numero di soggetti trattati con AUS (+29 pazienti trattati con il gold standard AMS 800™ [8]) rispetto alla terapia conservativa si verificò un importante incremento della qualità di vita dei pazienti (rapporto di costo-efficacia altamente positivo e in alcuni casi dominante) accompagnato da una consistente riduzione del costo legato alla terapia conservativa (pannoloni). Si tratterebbe di un numero limitato di procedure, che consentirebbe, però, di migliorare notevolmente la qualità della vita dei pazienti interessati da questa condizione.

Keywords

Health Technology Assessment; Prostatectomy; Artificial Urinary Sphincter; AMS 800™; Urinary Incontinence

Corresponding author

Francesco Saverio Mennini
f.mennini@uniroma2.it

Received: 22 February 2023

Accepted: 15 March 2023

Published: 28 April 2024



Obiettivi

L'obiettivo di questa analisi è stato quello di sviluppare un *Health Technology Assessment* (HTA), ossia un'analisi – basata su un approccio multidimensionale e multidisciplinare – delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali dell'utilizzo di una tecnologia, attraverso la valutazione di dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, i costi e gli aspetti economici, l'analisi etica, gli aspetti organizzativi e l'impatto sui pazienti e aspetti sociali. L'HTA analizza gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori sia durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione – o l'esclusione – di un intervento comporta per il sistema sanitario, l'economia e la società. Nella fattispecie, si è deciso di sviluppare uno studio HTA al fine di ricostruire la distribuzione e la numerosità dei pazienti trattati in Italia per incontinenza urinaria, effettuando un focus sul burden di questa patologia in Italia. Saranno, quindi, valutati i costi delle diverse alternative terapeutiche per i soggetti affetti da incontinenza urinaria, oltre ai costi indiretti associati a perdita di produttività per presenteismo o assenteismo dal lavoro. L'analisi di costo-utilità caratterizzerà il percorso HTA del presente studio, permettendo anche di evidenziare i vantaggi legati al raggiungimento del livello di continenza totale dei pazienti coinvolti.

Nota Metodologica

Coerentemente con la metodologia dell'HTA [9], è stato costituito un gruppo multidisciplinare di ricerca composto da economisti sanitari, biostatistici, clinici ed esperti di organizzazione sanitaria e market access.

In accordo con i principi dell'HTA, è stato sviluppato un documento che ha descritto diversi aspetti della malattia nel suo insieme (impatto clinico, epidemiologico ed economico) e i trattamenti ad oggi utilizzati nella gestione della stessa. Inoltre, sono state analizzate e valutate le caratteristiche e le conseguenze legate all'utilizzo di AMS 800™ (cliniche ed economiche).

L'analisi è stata condotta attraverso un'attenta revisione sistematica della letteratura (RSL) esistente ad oggi, reperita attraverso i principali motori di ricerca scientifici (MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, Google Scholar) al fine di individuare le principali fonti informative disponibili sulle tematiche in analisi. La RSL è stata condotta tenendo in considerazione le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) [10].

Inizialmente si è adottato un criterio generico di estrazione degli articoli che presentavano come parola chiave (urinary incontinence [Title] OR post-prostatectomy [Title] OR incontinence disease [Title] OR artificial urinary [title]) AND (sphincter [title/abstract] OR AMS800 [Title/abstract] OR ZSI 375 [Title/abstract] OR Victo [title/abstract]) AND (Man [title/abstract] OR male [title/abstract]) per quanto riguarda gli articoli epidemiologici.

Con riferimento agli articoli di carattere economico, sono stati utilizzati i seguenti criteri di ricerca: (urinary incontinence [Title] OR post-prostatectomy [Title] OR incontinence disease [Title] OR artificial urinary [title]) AND (sphincter [title/abstract] OR AMS800 [Title/abstract] OR ZSI 375 [Title/abstract] OR Victo [title/abstract]) AND (Man [title/abstract] OR male [title/abstract]) AND (cost [title/abstract] OR economic[title/abstract]).

Infine, una specifica ricerca residuale è stata condotta su citazioni rintracciate tramite gli articoli analizzati e non individuati dai codici di ricerca e su specifiche pubblicazioni nazionali o presentati a convegni scientifici (letteratura grigia).

Nello specifico, per i dati epidemiologici sono stati inclusi:

- studi italiani che citino dati epidemiologici (con particolare interesse alla prevalenza) riferiti all'incontinenza urinaria, derivati da database di popolazione, come da indagini nazionali o da registri;
- analisi quantitative e qualitative sui pazienti affetti da incontinenza urinaria con informazioni demografiche e mediche condotte in Italia;
- analisi contenenti informazioni circa l'applicazione di uno sfintere artificiale, in particolare modo l'AMS 800™ o qualsiasi altro *comparator*.

In riferimento ai dati di costo, sono stati inclusi:

- studi italiani che citino dati sui costi correlati alla malattia e/o tariffe ambulatoriali;
- studi italiani osservazionali di dati epidemiologici sulle malattie indotte dall'incontinenza e i loro costi diretti associati (procedure diagnostiche, terapia farmacologica, terapia riabilitativa e prodotti per assorbimento);
- studi italiani contenenti dati sui costi indiretti, come la perdita di giornate lavorative, eventuali costi a carico di enti previdenziali, ripercussioni psicologiche sull'individuo e alterazioni nelle relazioni familiari e sociali causate dall'incontinenza urinaria maschile.

Nella Figura 1 è riportato il diagramma di flusso rappresentativo delle fasi della revisione sistematica della letteratura (RSL). Le analisi della letteratura selezionata hanno portato all'esclusione di 208 articoli in quanto le informazioni in essi contenute:

- non comprendevano dati epidemiologici o di costo;
- erano riferite a sottopopolazioni o coorti particolari e non riguardanti l'Italia nello specifico;
- erano ritenute troppo generiche ai fini dell'analisi;
- non riguardavano l'uomo

Nel corso della fase finale sono stati esaminati attentamente gli articoli valutati eleggibili e sono stati scelti quelli idonei al fine ultimo dell'analisi. Gli articoli selezionati sono stati 34. Di questi, 30 contenevano dati per l'analisi epidemiologica e 4 per l'analisi dei costi.

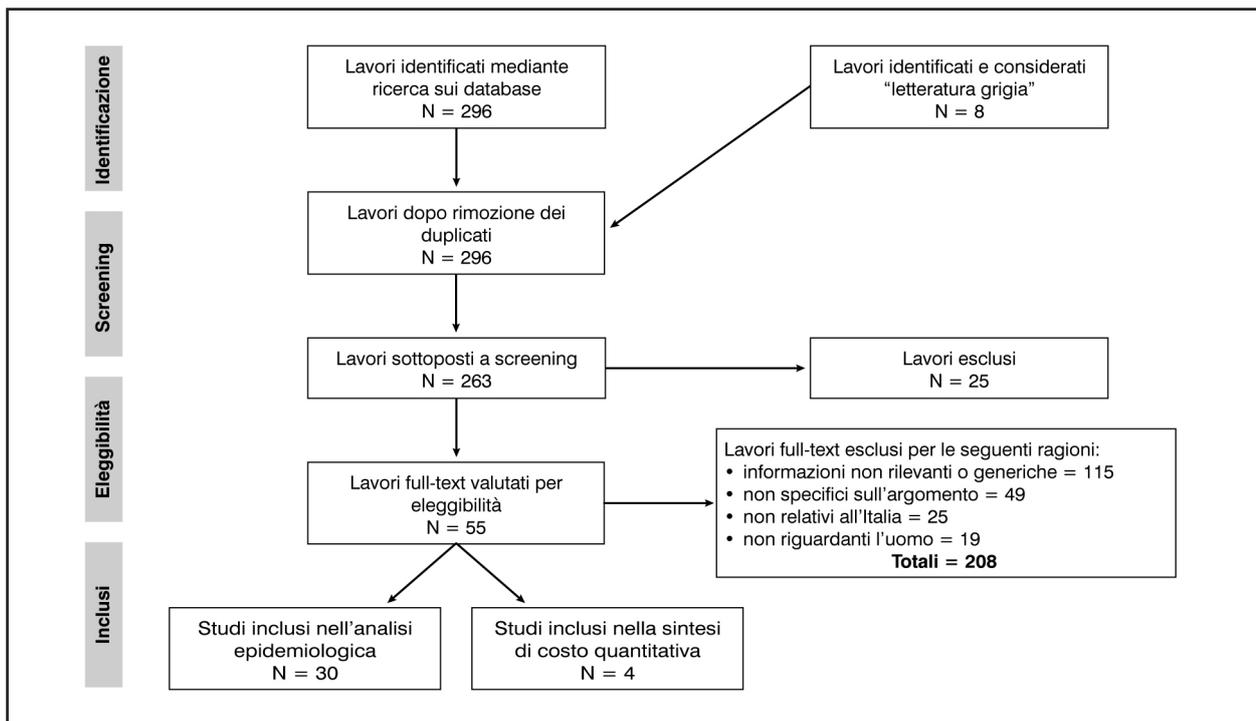


Figura 1. Diagramma di flusso che illustra le fasi della revisione sistematica sullo sfintere urinario artificiale

In particolare, sono stati individuati 30 articoli che sviluppavano analisi riferite a dati epidemiologici della malattia o che analizzavano dati di efficacia e sicurezza sui dispositivi in esame. Inoltre, sono stati selezionati per l'analisi economica 4 ulteriori studi che verranno discussi nel dettaglio nel capitolo riferito agli aspetti economici.

Gli studi derivanti dalla revisione sistematica sono stati successivamente suddivisi in 2 macro-gruppi:

1. efficacia clinica;
2. sicurezza.

Rientrano nella prima categoria 18 articoli dei 34 considerati in cui vengono stimati dati di efficacia clinica riguardante:

- a. l'impianto in pratica clinica reale (*real world*) dei differenti AUS;
- b. le diverse tecniche chirurgiche da utilizzare per l'impianto;
- c. la valutazione dell'efficacia clinica studiata su coorti di pazienti di diversi Paesi.

In riferimento agli studi di sicurezza dei dispositivi, sono stati individuati 17 articoli che affrontano stime di *safety* in termini di:

- a. confronto tra diversi dispositivi in differenti coorti di pazienti;
- b. stime dei profili di sicurezza condotte su singoli dispositivi in analisi *real world*;
- c. analisi dei profili di sicurezza come variabile di confondimento della reale efficacia clinica.

Tutti i dati sono stati organizzati in un foglio di calcolo Excel dove viene specificato il nome del primo autore, l'anno di pubblicazione, l'URL all'abstract, il titolo, e il dominio HTA di interesse.

Tuttavia, proprio al fine di fornire una risposta esaustiva al quesito di ricerca, potendo contare sulla varietà e la specializzazione delle professionalità coinvolte, il gruppo di lavoro ha potuto integrare il corpo di evidenze ricevuto con ulteriori evidenze reperite tramite ricerca documentale.

Le evidenze sono state quindi raccolte e organizzate per capitoli per poter esplorare e sviluppare i diversi aspetti legati alla patologia e al dispositivo medico oggetto dell'analisi.

Il gruppo di lavoro ha sintetizzato le evidenze raccolte seguendo lo schema del Core Model® di EuNetHTA (3.0) [9]. Dalla versione integrale dello strumento ogni gruppo ha selezionato gli *item* ritenuti più rilevanti sulla base del tipo di tecnologia oggetto di analisi e delle sue specifiche caratteristiche. I capitoli che seguono sono articolati secondo la struttura del Core Model®: a ogni dominio dell'HTA contemplato dal Core Model® è dedicato un capitolo. L'ordine e i tempi dei paragrafi e dei sottoparagrafi, invece, ricalcano la sequenza e i temi dei *topic* e degli *issues* (*assessment element*).

Malattia e attuale ricorso alla tecnologia



Francesco Saverio Mennini, Daniele Rossi, Andrea Marcellusi

DESCRIZIONE ED EZIOLOGIA

L'incontinenza urinaria (IU) rappresenta una condizione clinica che compromette in misura rilevante la qualità della vita di chi ne è affetto, sia limitandone le attività individuali – con restrizione della partecipazione alla vita sociale – sia influenzando pesantemente l'immagine di sé.

Definita come “qualsiasi perdita involontaria di urina” dall'*International Continence Society* (ICS) [11], è una patologia che colpisce, nella maggior parte dei casi, pazienti con più di 65 anni e può presentarsi con livelli diversi di gravità.

Per comprendere quali siano le cause che portano alla perdita involontaria delle urine, occorre conoscere i meccanismi alla base del normale funzionamento del basso apparato urinario che assicurano la continenza urinaria. La vescica è l'organo in cui si raccolgono le urine, che in modo continuo vengono prodotte dai reni. Quando la vescica raggiunge un certo grado di riempimento, essa invia il segnale dello stimolo a urinare, che può essere controllato affinché, in tempi e in luoghi appropriati, la vescica possa essere svuotata nell'atto della minzione.

Per il normale funzionamento della vescica e degli sfinteri risulta di fondamentale importanza il controllo esercitato dal sistema nervoso che, grazie a complessi riflessi nervosi periferici e centrali, consente al sistema vescico-sfinterico di operare in totale autonomia (sistema nervoso autonomo), ma con la possibilità di essere controllato dalla nostra volontà (sistema nervoso volontario) [12].

Il sistema nervoso autonomo, grazie alle sue due componenti, parasimpatico e simpatico, è alla base dei meccanismi automatici di funzionamento e controllo dell'intero ciclo minzionale. Il sistema simpatico agisce sulla vescica rilasciando il muscolo detrusore e aumentando il tono di contrazione dello sfintere uretrale; il sistema parasimpatico agisce sulla vescica attivando la contrazione del muscolo detrusore per indurre la contrazione di svuotamento vescicale [12].

Infatti, durante la fase del riempimento vescicale, al fine di assicurare la continenza – dove la vescica deve rimanere rilassata e gli sfinteri attivi – la componente del sistema autonomo attivo è rappresentata dal sistema simpatico, mentre durante la fase di svuotamento vescicale il sistema simpatico si disattiva, rilasciando gli sfinteri e consentendo alla contestuale attivazione del sistema parasimpatico di contrarre diffusamente la vescica, per permettere un rapido e completo svuotamento vescicale [12].

Nel caso di persone non autosufficienti, l'incontinenza aumenta significativamente il carico di lavoro per i *caregiver*. La patologia, inoltre, comporta il rischio di insorgenza di complicanze, quali infezioni urinarie e lesioni cutanee; nei casi più gravi, come nei soggetti affetti da patologie neurologiche, l'incontinenza urinaria può essere l'espressione clinica di una disfunzione neurogena a carico dell'apparato vescico-uretrale, che può essere causa di morte o di gravi complicanze, ad esempio a carico dei reni [13].

La perdita di urina, a seconda della sintomatologia, può essere classificata in [14]:

1. IU da urgenza: associata all'impellente sensazione di dovere urinare, è generalmente provocata da contrazioni irrefrenabili e incontrollabili della vescica, con la perdita di urina associata al desiderio impellente di urinare; in pratica, la vescica non riesce a riempirsi normalmente;
2. IU da sforzo (stress): si manifesta quando aumenta la pressione dell'addome sulla vescica in occasione di uno sforzo fisico, ma anche quando semplicemente si ride, si tossisce o si starnutisce;
3. IU da rigurgito: detta anche “*overflow*”, caratterizzata da piccole perdite urinarie. Il disturbo è legato a vesciche iperdistese dall'ostruzione prostatica;
4. IU neurogena: in seguito a malattie del sistema nervoso, soprattutto nel midollo spinale, il quale non riuscirà più a controllare i riflessi che comportano l'atto volontario e controllato della minzione urinaria.

Oltre alla classificazione in base alla sintomatologia della perdita, ad oggi si usa più di frequente distinguere il livello di incontinenza in base alla gravità della perdita di urina misurata con il *pad test* (test del pannolone), distinta in 4 possibili livelli:

- lieve: fino a 200 g;
- medio: da 200 g a 350 g;
- grave: da 350 g a 500 g;
- gravissimo: oltre 500 g [15].

Tali valori sono intesi come la quantità di perdite tra un cambio e l'altro; pertanto sono applicabili ai pazienti che utilizzano gli ausili assorbenti.

Nonostante sia una condizione che solo in casi specifici comporta un pericolo di vita, l'incontinenza urinaria può seriamente influenzare il benessere degli individui da un punto di vista fisico, psicologico e sociale.

Oltre al disagio che provoca, l'impatto economico può risultare significativo, sia per l'individuo sia per la società.

La prevalenza dell'incontinenza urinaria è di 1:2 tra uomo e donna, mentre il tipo e la distribuzione per fasce di età dell'incontinenza risultano essere differenti tra i due sessi. In relazione alla diversa anatomia e fisiopatologia dell'incontinenza tra la donna e l'uomo, anche la distribuzione del tipo di incontinenza tra i due sessi risulta differente [16].

IL CONTESTO ITALIANO

Si tratta di un disturbo con una forte rilevanza sociale, che affligge almeno 5,1 milioni di persone con più di 18 anni (3,7 milioni di donne e 1,4 milioni di uomini). Su 100 italiani, almeno 10 soffrono di incontinenza e si registra un sensibile incremento al crescere dell'età [17].

Di fondamentale importanza ai fini scientifici risultano essere i parametri di riferimento per la definizione di incontinenza urinaria. La prevalenza dell'incontinenza urinaria che si è manifestata "sempre" o "qualche volta" o "almeno una volta" negli ultimi 12 mesi varia tra il 5% e il 69%, ma la maggior parte degli studi la colloca in un range compreso tra il 25% e il 45% [16].

Il Programma Nazionale Esiti (PNE), considerando tutti i ricoveri in regime ordinario avvenuti in strutture italiane con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della prostata e intervento principale o secondario di resezione radicale della prostata, riporta un volume di ricoveri per prostatectomia radicale per tumore della prostata sul territorio nazionale nell'anno 2016 di 15.689 [18].

L'incidenza di tale sintomatologia nei pazienti prostatectomizzati risulta essere in media intorno al 10%, con un range compreso tra il 3% e il 32% [1].

L'incontinenza urinaria è infatti una condizione clinica che si riscontra frequentemente a seguito di chirurgia prostatica radicale per carcinoma della prostata, dal momento che interessa fino all'80% dei pazienti in una fase iniziale (alla rimozione del catetere). Tuttavia tende a migliorare nei mesi successivi.

LA GESTIONE CORRENTE DEL PAZIENTE IN ITALIA

A seguito di diversi incontri appositamente organizzati con *key opinion leader*, è stato possibile formulare delle *assumption* sulle proporzioni di pazienti che vanno incontro a intervento chirurgico o terapia conservativa (Figura 2).

L'incontinenza persiste in un numero minore di casi, variabile a seconda delle statistiche, ma nel 5-10% dei soggetti può rimanere di entità tale da costituire un problema anche a distanza di un anno [1,19].

Questi dati sono indicativi, in quanto è possibile da un lato che perdite minori siano presenti in un numero superiore di soggetti, e dall'altro che l'evoluzione delle tecniche chirurgiche possa ridurre l'incidenza della complicanza incontinenza. Anche la radioterapia (RT), sia essa effettuata come unico trattamento del carcinoma prostatico o come terapia adiuvante in caso di ripresa di malattia, può indurre una incontinenza significativa, soprattutto nel caso post-operatorio [20].

L'incontinenza, oltre a rappresentare un problema di tipo igienico e sociale, ha un forte impatto negativo sulla qualità della vita di un uomo che, dopo aver superato il trauma e la paura della patologia oncologica, vede la propria immagine compromessa, con sentimenti di perdita di autostima, associati ad alterazioni nelle relazioni familiari, sociali e nel rapporto col partner; anche la partecipazione alla vita lavorativa può essere interessata dal problema [2,3].

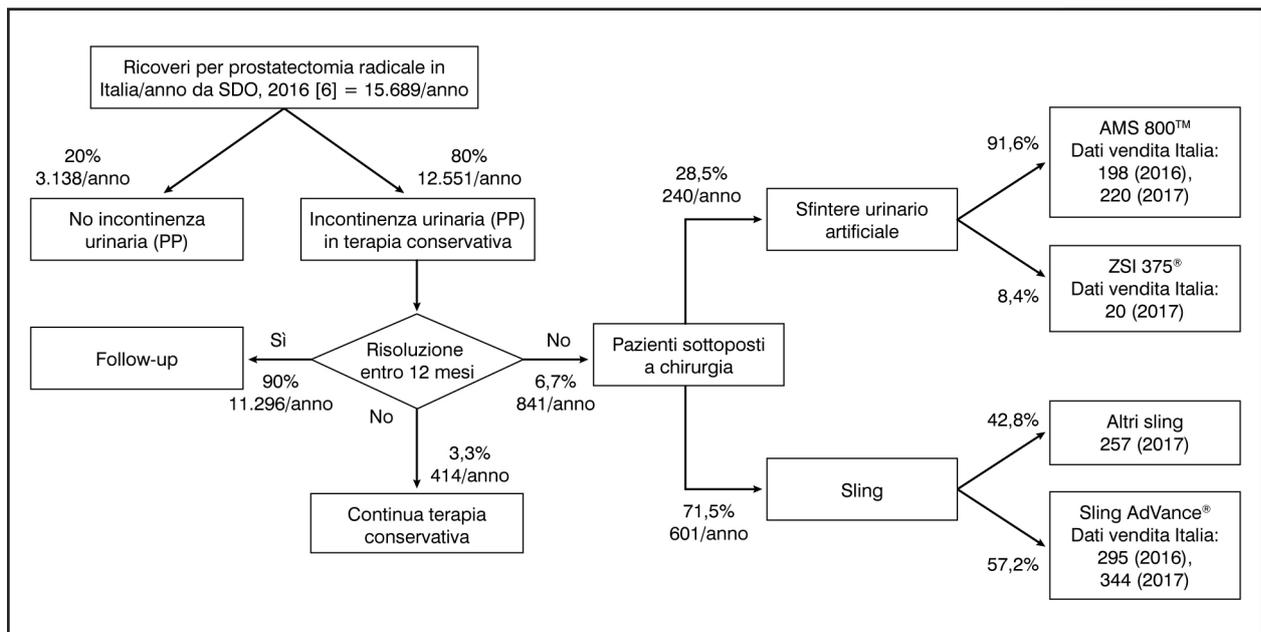


Figura 2. Flowchart dei diversi percorsi terapeutici dei pazienti nel contesto italiano [6]

Possiamo trovare in letteratura alcuni elementi che caratterizzano maggiormente il problema dell'incontinenza dopo la prostatectomia radicale, rendendo l'approccio terapeutico caratteristico: per esempio, il sintomo può evolvere in modo positivo in un periodo che va da pochi giorni fino anche a due anni, con conseguenti maggiori difficoltà nel rilevare evidenze sull'efficacia della riabilitazione. Un altro aspetto da considerare è la possibilità di insorgenza di complicanze, come per esempio la possibilità di ricadute della patologia oncologica o la stenosi dell'anastomosi [21].

Attualmente, il problema risulta ancora scarsamente affrontato, anche se l'uomo dopo la chirurgia prostatica, a differenza di altri soggetti incontinenti, ha il vantaggio di avere già un interlocutore nell'urologo che l'ha operato, il quale, nella stragrande maggioranza dei casi, tende a seguire il soggetto prettamente sotto il profilo uro-oncologico, ma non sempre, direttamente o indirettamente, segue gli aspetti funzionali urinari e sessuali. Ciò può portare a una presa in carico subottimale del paziente da parte del medico, soprattutto nei primi mesi, e a una ridotta conoscenza delle possibilità di cura da parte del paziente.

Da questo punto di vista, sarebbe auspicabile un adeguato "orientamento iniziale" del paziente, eventualmente una presa in carico riabilitativa e, in un secondo momento, laddove fosse necessario, il ricorso alla chirurgia come soluzione efficace del problema.

Il tavolo tecnico sull'incontinenza presso il Ministero della Salute ha cercato di costruire un percorso basato su evidenze cliniche che risponda alla necessità di prendersi cura del paziente con incontinenza urinaria dopo chirurgia prostatica [4]. Un punto chiave è la selezione adeguata dei pazienti per i quali, in un rapporto costo-beneficio, sia più opportuna e prioritaria la presa in carico. Tali pazienti potrebbero essere, verosimilmente, coloro la cui sintomatologia non evolverà positivamente in tempi brevi. Tra le diverse criticità rilevate sul territorio nazionale, emerge il mancato accesso alla terapia chirurgica dell'incontinenza, che non viene proposta perché non effettuata nel centro di cura oncologica, oppure un'offerta limitata di soluzioni, condizionata sia dall'esperienza del chirurgo che dalla disponibilità di presidi e dispositivi impiantabili, che – a sua volta – dipende dalla disponibilità economico-finanziaria dello specifico reparto, nello specifico ospedale. Si tratta pertanto di una chirurgia idealmente centralizzata, la cui centralizzazione dovrebbe però essere normata, legittimata e garantita nell'ambito della rete assistenziale.

L'ATTUALE RICORSO ALLA TECNOLOGIA

Nel caso dell'incontinenza post-prostatectomia radicale, l'opzione dello sfintere artificiale rimane il *gold standard* per il trattamento dell'incontinenza moderata-grave [22]. Oggigiorno nel panorama italiano ci sono tre principali sfinteri che possono essere impiantati nella popolazione affetta da incontinenza urinaria grave: AMS 800™, prodotto da Boston Scientific e impiantato da più di 40 anni in tutto il mondo, ZSI 375®, prodotto da Zephyr Surgical Im-

plants, che rappresenta un'ottima alternativa impiantata da alcuni anni in Italia e VICTO® prodotto da Promedon, da poco introdotto nel mercato quale versione aggiornata del precedente FlowSecure®, sul quale però, al momento della stesura del presente HTA non ci sono dati a sufficienza. Pertanto non è stato incluso nella presente analisi.

Una delle principali barriere all'utilizzo di questo approccio terapeutico è il costo dell'impianto: il rimborso erogato dal Servizio Sanitario, sia a livello regionale (SSR) sia nazionale (SSN), è infatti assolutamente inadeguato a coprire i costi della procedura e ne disincentiva l'utilizzo [7]. A tal proposito, la Regione Emilia Romagna è l'unica ad oggi a riconoscere un rimborso aggiuntivo per impianto di Sfintere Urinario Artificiale (AUS, *artificial urinary sphincter*), ma è comunque insufficiente a coprire l'impianto di queste protesi [7]. Ne deriva un panorama assistenziale estremamente frammentato e di difficile accesso per il paziente.

Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia



Francesco Saverio Mennini, Daniele Rossi, Andrea Marcellusi

AMS 800™

Il dispositivo AUS impiantabile AMS 800™ si compone dei seguenti elementi [23]:

- bracciale gonfiabile di occlusione (cuffia occlusiva), che circonda l'uretra applicando una pressione circonferenziale;
- un pallone di regolazione della pressione (PRB), impiantato nello spazio pre-vescicale, che controlla la pressione esercitata dalla cuffia occlusiva;
- una pompa di controllo, impiantata nel tessuto morbido dello scroto, dove la parte superiore è necessaria al trasferimento di liquido tra le componenti, mentre quella inferiore rappresenta il bulbo che il paziente preme per rilasciare il liquido.

Un'attenta selezione del paziente e un'adeguata cura chirurgica rimangono fondamentali per ottenere risultati chirurgici ottimali, dato che l'impianto del dispositivo AMS 800™ è un intervento chirurgico di alta specializzazione. Sono presenti delle limitazioni relative al suo utilizzo, come, per esempio, il requisito della destrezza manuale per azionare il dispositivo, una geometria pre-regolata nel diametro del bracciale e l'incapacità di alterare la pressione del bracciale e di correggere per ritardare l'atrofia tissutale senza ulteriore intervento chirurgico.

I tassi di revisione ed espianto dovuti a guasti meccanici, atrofia uretrale, infezione ed erosione del bracciale variano notevolmente tra gli studi pubblicati (v. capitolo seguente).

Le dimensioni del bracciale e la pressione del serbatoio vengono scelte in sede operatoria. Affinché il dispositivo effettui un ciclo, occorre premere e rilasciare la pompa. Con ogni compressione, il contenuto della pompa viene inviato al serbatoio e una quantità equivalente di liquido viene spostata dal bracciale alla pompa. Questo processo viene ripetuto fino a quando il bracciale è vuoto. Il fluido viene spostato attraverso una valvola unidirezionale, impedendo così una trasmissione retrograda del fluido stesso al bracciale. Il bracciale è tenuto in posizione aperta da un resistore che si ricarica per consentire un tempo sufficiente per urinare. Il fluido poi lentamente inizia a riempire prima la pompa poi, a seguire, il bracciale. Il bracciale sarà ricaricato circa 2 minuti dopo il ciclo iniziale.

È inoltre possibile, all'occorrenza, bloccare il bracciale in posizione aperta, mediante un apposito pulsante di disattivazione, situato sull'aspetto prossimale della pompa. Dopo aver attivato il dispositivo, il pulsante viene premuto prima di ricaricare il bracciale. È importante consentire che una piccola quantità di ricarica fluida rimanga nella pompa, in modo da poter riattivare facilmente il dispositivo. Un dispositivo disattivato può essere riconosciuto da una depressione palpabile nella pompa, che indica una ricarica incompleta. L'attivazione si ottiene semplicemente premendo la pompa e forzando il pulsante di disattivazione fuori dalla posizione bloccata. Se il dispositivo è stato disattivato prima di qualsiasi riempimento di fluido, la pompa potrebbe non creare la quantità di pressione necessaria per attivare l'apparecchio. In questa situazione, i lati della funzione prossimale della pompa possono essere compressi insieme, permettendo che la pompa si ricarichi lentamente fino a che non possa essere attivata facilmente.

I PRINCIPALI COMPETITOR

Tra i vari *competitor*, è stato preso in considerazione il dispositivo Zephyr ZSI 375®, che si compone di tre elementi e tre parti [24]:

- una cuffia uretrale circolare gonfiabile e regolabile;
- una pompa di controllo;
- un serbatoio di regolazione della pressione posto nello scroto.

Il dispositivo ZSI 375® funziona come un tipico AUS idraulico. Si tratta di un dispositivo composto da due parti collegate da tubi resistenti al nodo. Una parte è un bracciale regolabile modellato per adattarsi all'uretra, l'altra è costituita da un serbatoio e da una pompa di regolazione della pressione posizionati nello scroto. Il dispositivo ha due circuiti: un circuito idraulico e un circuito di compensazione della sacca, separati da un pistone regolato a molla

nel serbatoio. Prima dell'uso, il circuito idraulico viene riempito dapprima iniettando 4,5 ml di soluzione salina attraverso il setto della cuffia. La sacca di compensazione viene quindi riempita con 4,5 ml di soluzione salina.

Il bracciale è costituito da una gomma siliconica curva modellata ed è disponibile in una gamma di diametri diversi da 3,75 a 5 cm e tre diverse gamme di pressione: 60-70, 70-80 e 90-100 cmH₂O. Il serbatoio di regolazione della pressione è costituito da un pulsante di attivazione, un circuito idraulico e una busta di compensazione.

A riposo, un meccanismo a pistone, sotto tensione a molla, esercita una pressione sul fluido nella camera idraulica. Quando si preme il pulsante di attivazione, il pistone scende forzando il fluido dal bracciale nel circuito idraulico e nella camera di compensazione. L'auto-gonfiaggio del bracciale avviene entro 2-3 minuti. I vantaggi teorici del dispositivo Zephyr sul prodotto AMS 800™ sono rappresentati dalla possibilità di regolare la pressione del dispositivo, iniettando o rimuovendo il fluido dalla busta di compensazione, e dalla mancanza di un terzo componente, aspetto che potenzialmente limita il rischio di lesioni alla vescica e di migrazione dei dispositivi.

L'impianto del dispositivo ZSI 375® è stato associato a un tasso di espianto complessivo del 61,5% [25]. Le complicanze riportate includono difetti del dispositivo, infezione del dispositivo, dolore persistente ed erosione uretrale.

IL CONFRONTO CON I COMPETITOR

Andando più nello specifico, nelle Tabelle I e II riportiamo le caratteristiche tecniche dei *comparator*, attraverso il confronto delle differenti voci che caratterizzano una scheda tecnica.

Nelle Tabelle I e II possiamo notare come tutti gli AUS considerati appartengano alla classe di rischio IIb, classe a rischio medio/alto, che comprende i dispositivi medici (DM) non attivi (specie invasivi) e i DM attivi che interagiscono con il corpo in maniera pericolosa.

	Ditta produttrice	Distributore	Nome commerciale	Classe di rischio	Marchio CE	Approvazione FDA	CND
AMS 800™	Boston Scientific	DBI	AMS 800 + InhibiZone™	III; IIb (solo per set di accessori e pallone)	Sì	Sì	P080102/P0880
ZSI 375®	Zephyr Surgical Implants	n.d.	ZSI 375®	IIb	Sì	No	I0604 – strumentario per endourologia

Tabella I. Confronto tecnico tra *comparator*: scheda tecnica parte 1 [23,24]

CND = Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici; DBI = Distribuzione Biomedicali Italia; FDA = Food and Drug Administration

Numero di repertorio	Indicazioni cliniche da IFU	Caratteristiche tecniche dei componenti	Materiale	Ulteriori dispositivi/strumenti per l'utilizzo (non specificati)	Prezzo medio di vendita (nazionale+IVA)
AMS 800™					
<ul style="list-style-type: none"> • 36.621 per cuffie; • 6.616 per pompa; • 36.611 per pallone; • 36.578 per kit di accessori; • 36.596 per pompa (senza InhibiZone™); • 36.601 per cuffia (senza InhibiZone™) 	AMS 800™ è utilizzato per il trattamento dell'IU maschile dovuta a una ridotta resistenza al deflusso dell'urina (insufficienza intrinseca dello sfintere)	3 pezzi, 3 parti: <ul style="list-style-type: none"> • pompa di controllo in silicone per attivazione e deattivazione del sistema; • cuffia in silicone; • pallone in elastomero di silicone 	Elastomero di silicone Medical Grade, rifampicina e minociclina, minicomponenti valvolari in Super-Alloy per uso chirurgico	Pinza di connessione e ago passatubi, in acciaio chirurgico pluriuso forniti separatamente	€ 11.500 (con antibiotico)
ZSI 375®					
365.493	ZSI 375® riproduce l'attività fisiologica dell'AUS, con lo scopo di curare l'IU maschile	3 pezzi, 3 parti: <ul style="list-style-type: none"> • cuffia gonfiabile e regolabile; • la pompa; • serbatoio regolatore 	Silicone Medical Grade	Non risultano necessari ulteriori dispositivi/strumenti per l'utilizzo	€ 8.000

Tabella II. Confronto tecnico tra *comparator*: scheda tecnica parte 2 [23,24]

IFU = istruzioni d'uso; IU = incontinenza urinaria

L'AMS 800TM, dato che, oltre a essere un DM impiantabile, è imbibito del farmaco InhibiZoneTM, appartiene anche alla classe di rischio III, che comprende DM ad alto rischio, come gran parte dei dispositivi impiantabili, in particolare quelli contenenti farmaci o derivati animali e alcuni dispositivi che interagiscono con le funzioni di organi vitali.

Inoltre entrambi gli AUS hanno, come impone la Direttiva CEE 93/42, la marcatura CE per la commercializzazione, mentre ad oggi solo l'AMS 800TM ha ottenuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA) [26].



Descrizione delle caratteristiche di sicurezza delle tecnologie considerate

Francesco Saverio Mennini, Daniele Rossi, Andrea Marcellusi

ANALISI QUALITATIVA DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA (RSL)

Dei 34 articoli inizialmente considerati, 17 lavori hanno considerato, tra gli endpoint analizzati, dati sui profili di sicurezza degli AUS. In particolare, sono stati raccolti dati di *safety* sia durante l'intervento chirurgico sia nelle fasi successive, ovvero quelle del post-operatorio, considerando la quotidianità dei pazienti [27].

La numerosità delle coorti analizzate negli studi varia da un minimo di 13 pazienti a un massimo di 270 soggetti. Mediamente l'età dei pazienti è intorno a 67 anni e tutti gli studi inclusi facevano riferimento a pazienti maschi con incontinenza urinaria grave, per la maggior parte sottoposti precedentemente a prostatectomia radicale in seguito a tumore della prostata.

Come si evince dall'analisi, l'AMS 800™ è stato considerato nel 47,06% degli studi individuati. Nel 29,42% dei casi gli studi si riferivano ad analisi di *safety* per lo ZSI 375® e nel 23,52% riportavano analisi su generici sfinteri urinari artificiali.

Nella maggior parte dei casi (11 su 17), gli studi sono di tipo retrospettivo (randomizzati o non randomizzati), con dati raccolti attraverso l'invio di questionari ai pazienti sottoposti precedentemente a impianto di AUS (82,36%), tramite colloquio personale (11,76%), o attraverso l'analisi di cartelle cliniche (5,88%). Il follow-up degli studi in analisi varia da un minimo di 12 mesi a un massimo di 84 mesi.

In molti casi, gli endpoint considerati negli studi fanno riferimento a differenti periodi (ad esempio, il tasso di insuccesso spesso viene considerato a 3, 6, 12, 24, 36 mesi).

La natura retrospettiva della maggior parte degli studi è, ad oggi, il principale limite dell'analisi, poiché spesso – in tali studi – i dati relativi alle caratteristiche dei soggetti e agli esiti sono stati raccolti senza una randomizzazione e senza un confronto tra bracci terapeutici.

ANALISI QUANTITATIVA DELLA RSL

Al fine di riassumere i risultati di *safety* per ciascun AUS considerato, i principali tassi di eventi avversi sono stati riportati suddividendo i dati per ciascun AUS, in particolare: AMS 800™ a singola cuffia (SC) (Tabella III) e doppia cuffia (DC) (Tabella IV), ZSI 375® (Tabella V) e AUS in generale (Tabella VI).

Gli studi che riportavano dati di *safety* per l'AMS 800™ SC (Tabella III) consideravano un follow-up mediano tra 2 [31] e 6,8 anni [32], mentre per quanto concerne l'AMS 800™ DC (Tabella IV) il follow-up mediano era più basso, con analisi che duravano tra 1,76 [28] e 2 anni [31]. Inoltre, negli studi che consideravano la versione SC, sono stati stimati valori

AMS 800™ SC	O'Connor, et al., 2003 [28]	Collado Serra, et al., 2016 [29]	Zhang, et al., 2018 [30]	Ahyai, et al., 2016 [31]	Kim, et al., 2008 [32]
Follow-up medio (anni) dello studio	-	-	-	-	6,8*
Follow-up medio (mesi) dello studio	41,3	46*	39	24*	-
Endpoint					
Infezioni	-	-	12,50%	1,75%	7,00%
Erosione	7,14%	-	3,33%	1,75%	10%
Atrofia uretrale	0,00%	9,52%	-	-	-
Complicanze meccaniche	-	6,35%	3,13%	3,51%	29,00%
Espianto	-	-	9,38%	3,51%	-
Rimozione chirurgica/revisione	-	-	12,50%	19,30%	9,7%

Tabella III. Riassunto dei principali endpoint di sicurezza per AMS 800™ a singola cuffia (SC)

*Follow-up mediano

percentuali relativi alle infezioni che vanno da un minimo di 1,75% [31] a un massimo di 12,5% [30], mentre, per quanto concerne la versione DC, la percentuale è del 5,7% [31], mostrando un valore medio simile alla versione SC. L'erosione uretrale avviene tra l'1,75% [31] e il 10% dei casi [32] nella versione SC, mentre varia dallo 0% [28] al 18,94% [31] nella versione DC.

L'atrofia uretrale nella versione SC registra livelli piuttosto bassi che variano tra lo 0% [28] e il 9,5% [29], mentre lo stesso valore relativo alla versione DC arriva al 25% [28], denotando come l'impianto della doppia cuffia intorno all'uretra rappresenti un fattore di rischio per l'atrofia. Le complicanze meccaniche nella versione SC dell'AMS 800™ si manifestano in una percentuale variabile tra il 3,1% [30] e il 29% [32], valore che invece è pari al 3,25% [31] nella versione DC.

Per quanto concerne il tasso di espianto, le stime per la SC variano tra il 3,51% [31] e il 9,38% [30], mentre – secondo uno studio [31] – per la versione DC si stima che il tasso sia

AMS 800™ DC	O'Connor, et al., 2003 [28]	Ahyai, et al., 2016 [31]
Follow-up medio (mesi) dello studio	21,2	24*
Endpoint		
Infezioni	-	5,69%
Erosione	0,00%	8,94%
Atrofia uretrale	25%	-
Complicanze meccaniche	-	3,25%
Espianto	-	17,07%
Rimozione chirurgica/revisione	-	21,14%

Tabella IV. Riassunto dei principali endpoint di sicurezza per AMS 800™ a doppia cuffia (DC)

*Follow-up mediano

ZSI 375®	Carvajal Obando, et al., 2017 [33]	Staerman, et al., 2013 [34]	Kretschmer, et al., 2016 [25]	Ostrowski, et al., 2017 [35]	Llorens, et al., 2017 [36]
Follow-up medio (mesi) dello studio	27,11	15,4*	13,5*	-	84
Endpoint					
Infezioni	11,11%	8,33%	15,38%	6,12%	2,22%
Erosione	7,41%	2,78%	15,38%	12,93%	13,33%
Complicanze meccaniche	7,41%	-	30,77%	3,40%	6,67%
Espianto	-	-	61,54%	-	-
Rimozione chirurgica/revisione	22,22%	-	23,08%	-	-
Insuccesso	11,11% (≥12 mesi dopo l'impianto)	11,11% (3 mesi dopo l'impianto)	-	13,61% (>12 mesi dopo l'impianto)	15,56% (follow-up di 1 anno)
	5,88% (≥24 mesi dopo l'impianto)	13,88% (6 mesi dopo l'impianto)	-	16,48% (>24 mesi dopo l'impianto)	26,67% (follow-up di 3 anni)
	16,67% (≥36 mesi dopo l'impianto)	12,5% (12 mesi dopo l'impianto)	-	21,74% (>36 mesi dopo l'impianto)	24,44% (follow-up di 5 anni)
	-	-	-	-	12,00% (follow-up di 7 anni)

Tabella V. Riassunto dei principali endpoint di sicurezza ZSI 375®

*Follow-up mediano

AUS in generale	Lai, et al., 2007 [37]	Arai, et al., 2009 [38]	Raj, et al., 2005 [39]	O'Connor, et al., 2007 [40]
Follow-up medio (anni) dello studio	-	-	-	5
Follow-up medio (mesi) dello studio	36,5	50	68	-
Endpoint				
Infezioni	5,50%	14,06%	0,46%	-
Erosione	6,00%	4,69%	3,90%	-
Atrofia uretrale	9,60%	1,5%	52,94%	-
Complicanze meccaniche	6,00%	6,25%	25,2%	-
Rimozione chirurgica/revisione	27,10%	20,3%	23,5%	27,59%
Insuccesso	-	20,31%	-	-

Tabella VI. Riassunto dei principali endpoint di sicurezza AUS in generale

superiore, pari, cioè, al 17,07%. Molto spesso è prevista una revisione dell'AUS o, se la situazione lo richiede, una rimozione chirurgica, con percentuali che oscillano tra 9,7% [32] e 19,30% [31] nella versione SC, mentre si arriva a un valore del 21,14% considerando l'AMS 800™ DC [31]. In nessuno degli studi analizzati per l'AMS 800™ è stato riportato il tasso di insuccesso generale per i differenti follow-up (endpoint che invece è stato considerato negli studi che analizzano lo ZSI 375®).

Nell'analisi degli eventi avversi stimati per lo ZSI 375® (Tabella V), il follow-up degli studi considerati variava da un minimo di 1,12 anni [25] a un massimo di 7anni [36].

Le infezioni sono uno dei principali endpoint di sicurezza e interessano lo ZSI 375® con un tasso che varia tra il 2,22% [36] a un massimo di 15,38% [25] di pazienti che subiscono questo tipo di complicazione post-AUS.

Anche l'erosione uretrale non ha un range molto elevato, con valori che oscillano tra il 2,78% [34] e il 15,38% [25]. L'atrofia uretrale è un endpoint di sicurezza che non è stato rilevato in nessuno studio relativo allo ZSI 375®.

Per quanto riguarda le complicanze meccaniche, gli studi analizzati stimano un tasso che varia tra il 7,41% [33] fino a un massimo del 30,77% [25].

Nel caso dello ZSI 375®, abbiamo dei dati relativi al tasso di insuccesso a 1, 2 e 3 anni:

- tasso di insuccesso a 1 anno: da 11,11% [33] a 15,56% [36];
- tasso di insuccesso a 2 anni: da 5,88% [33] a 16,48% [35];
- tasso di insuccesso a 3 anni: da 16,67% [33] a 26,67% [36].

Il tasso di espianto successivo all'impianto dello ZSI 375®, pari al 61,54% [25], risulta particolarmente elevato.

Infine, la Tabella VI riporta i valori di tutti gli studi che analizzavano gli endpoint di sicurezza degli AUS, ma considerando gli AUS in generale, senza differenziare in funzione dello specifico device (brand).

In questo caso, il follow-up mediano delle analisi considerate oscillava tra 3,04 anni [37] e 5,67 anni [39]. La percentuale relativa alle infezioni variava da un minimo di 0,46% [39] a un massimo del 14,06% [38], mentre l'erosione uretrale poteva variare dal 3,9% [39] al 6% [37].

Singolare è il caso dell'atrofia uretrale, la quale, considerando in particolar modo due studi, registra un tasso dell'1,5% [38] e raggiunge un valore addirittura del 52,9% [39].

Le complicanze meccaniche si manifestavano tra il 6% [37] e il 25,2% [39] dei casi, mentre le percentuali di pazienti interessati da una rimozione chirurgica o revisione vanno dal 20,3% [38] al 27,59% [40]. In ultima analisi, il tasso di insuccesso a 1 anno è risultato pari al 20,3% [38].

SINTESI DEI RISULTATI

L'eterogeneità degli studi individuati in letteratura (diversi follow-up, diverse tipologie di pazienti, differenti metodologie sperimentali) non consente un confronto diretto dei dispositivi in analisi. In particolare, per le stime dei rischi degli eventi avversi sono stati condotti i seguenti step metodologici:

- ciascun rischio di evento avverso associato ai dispositivi considerati è stato ricondotto alla stessa durata del follow-up (1 anno) mediante la Formula n. 1:

$$r = -(\ln(1 - p))/t$$

dove r = tasso annuo, p = probabilità, t = durata del follow-up

- ciascun tasso annuo è stato successivamente trasformato in probabilità annua mediante la Formula n. 2:

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

- per ciascun endpoint è stata condotta una *proportion meta-analysis* al fine di ottenere una stima di sintesi delle probabilità ottenute mediante l'applicazione delle Formule n. 1 e n. 2.

Per tutti i casi in cui lo studio non riportava la durata media o mediana del follow-up relativo a ciascun endpoint, l'analisi è stata condotta associando il follow-up medio dell'intero studio.

La principale limitazione di questo approccio riguarda l'assunzione di equidistribuzione che sottintende (Formula n. 1) e la perdita di informazione derivante dalla possibilità di avere rischi associati a follow-up di lungo periodo.

La Tabella VII riporta le stime risultanti dalla *proportion meta-analysis* ed evidenzia come, in riferimento alle infezioni, l'impianto dello ZSI 375® comporti un rischio medio pari

	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®	AUS
Endpoint				
Infezioni	1,8%	2,9%*	5%	1,9%
Erosione	2,1%	1,6%	6,6%	2,2%
Atrofia uretrale	0,6%	2%*	-	4%*
Complicanze meccaniche	2,3%	1,6%*	8,5%	1,5%
Espianto	2,5%	8,9%*	57,2%*	-
Rimozione chirurgica/revisione	4,3%	11,2%	15,7%	13,4%
Insuccesso	-	-	10,1%	5,3%*

Tabella VII. *Stime di sintesi dei principali endpoint di sicurezza*

*le stime sono riconducibili all'analisi di un solo studio

al 5%, di molto superiore ai rischi associati ad AMS 800™ SC e DC (pari rispettivamente a 1,8% e 2,9%).

Osservando i rischi relativi all'erosione, il maggior rischio è associato anche questa volta a ZSI 375® con il 6,6%, mentre il minor rischio è riferito all'AMS 800™ DC (1,6%). Più in generale, il profilo di *safety* dell'AMS 800™ SC sembrerebbe essere migliore rispetto a quelli di AMS 800™ DC e, soprattutto, a quello di ZSI 375® (Tabella VII).



Descrizione delle caratteristiche di efficacia clinica delle tecnologie considerate

Francesco Saverio Mennini, Daniele Rossi, Andrea Marcellusi

ANALISI QUALITATIVA DELLA RSL

Dei 34 articoli considerati durante la revisione della letteratura, 13 lavori prendevano in considerazione, tra gli endpoint analizzati, i dati relativi all'efficacia clinica degli AUS.

In particolare, 5 sono gli articoli che consideravano l'AMS 800™, 5 lo ZSI 375® e 3 gli AUS in modo generico.

Gli studi considerati presentano caratteristiche piuttosto eterogenee. La grandezza delle coorti analizzate negli studi ha un valore medio di riferimento di 98 pazienti, variando da un minimo di 13 pazienti [25] a un massimo di 554 soggetti [39]. Mediamente, l'età dei pazienti è intorno a 66,6 anni, variando da un minimo di 40,7 anni [30] a pazienti con 75 anni [40]. È da tenere infine presente che tutti gli studi considerati facevano riferimento a pazienti maschi con incontinenza urinaria grave, nella maggior parte dei casi sottoposti precedentemente a prostatectomia radicale in seguito a tumore della prostata.

Il 62,5% degli studi considerati è stato condotto tra il 2016 e il 2018 e la metodologia di studio principale non prevedeva una randomizzazione o un'analisi prospettica (il 56,25% è costituito da analisi retrospettive e solo il 12,5% degli studi ha effettuato una randomizzazione). Il follow-up medio delle analisi considerate varia tra 13,5 mesi [25] e 84 mesi [36] di osservazione e i principali endpoint di efficacia considerati sono stati: la continenza totale post-intervento (nel 56,25% degli studi considerati), la continenza sociale post-intervento (12,5% degli studi considerati) e il numero di pannoloni/giorno post-intervento (31,25% degli studi considerati).

ANALISI QUANTITATIVA DELLA RSL

Per quanto riguarda gli endpoint di efficacia clinica individuati nei diversi studi considerati, le Tabelle VIII, IX, X e XI riportano una sintesi dei principali dati di efficacia suddivisi per tipologia di dispositivo considerato.

In particolare, è possibile osservare come gli studi che consideravano l'utilizzo dell'AMS 800™ SC (Tabella VIII) riportassero follow-up mediani compresi tra 2 anni [31] e 6,08 anni [41].

Il grado di continenza totale registrato per l'AMS 800™ risulta altamente eterogeneo, con tassi post-operatori che variano tra il 3,54% [41] e il 76,83% [29]. Tali variazioni sono attribuibili a 3 principali cause:

1. diverso disegno dello studio (retrospettivo o prospettico);
2. diversa popolazione in analisi (caratteristiche dei pazienti o setting assistenziali);

AMS 800™ SC**	Montague, et al., 2001 [41]	O'Connor, et al., 2003 [28]	Collado Serra, et al., 2016 [29]	Zhang, et al., 2018 [30]	Ahyai, et al., 2016 [31]
Follow-up medio (mesi) dello studio	73	41,3	46*	39	24*
Endpoint					
Continenza totale	3,54%	10,71%	76,83%	46,9%	70,91%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	60,18%	60,71%	92,68%	75,0%	83,64%
1 pannolone/giorno	32,74%	-	-	6,6%	-
2 pannoloni/giorno	14,16%	-	-	-	-
3 pannoloni/giorno	16,81%	-	-	-	-
≥4 pannoloni/giorno	5,31%	-	-	-	-

Tabella VIII. Riassunto dei risultati di efficacia per AMS 800™ a singola cuffia (SC)

*Follow-up mediano

**Lo studio di Litwiller e colleghi [42] non è stato considerato poiché ritenuto troppo obsoleto rispetto alla media degli articoli analizzati



3. differente metodologia di analisi considerata (studi multicentrici/a singolo centro o endpoint considerati).

In particolare, riguardo al range sopra riportato, lo studio di Montague e colleghi [41] considerava un follow-up di 73 mesi, mentre lo studio di Collado Serra e collaboratori [29] solo di 46 mesi. Questa incongruenza rappresenta un fattore confondente rilevante che dovrà essere preso in considerazione nel

momento in cui si vorrà valutare l'efficacia comparativa tra i differenti dispositivi in analisi (i tassi di efficacia e gli anni di follow-up sono, infatti, inversamente correlati). Risulta importante segnalare che, anche laddove i follow-up risultano simili (3,44 anni [28], 3,83 anni [29] e 3,25 anni [30]), i valori di efficacia non sembrano essere coerenti (10,71% [28], 76,83% [29] e 46,9% [30]), ma fanno registrare ancora una volta tassi relativi piuttosto eterogenei. Tali scostamenti sono da attribuire principalmente al fatto che lo studio di O'Connor e colleghi [28] (10,71% come stima di continenza completa per la SC) è caratterizzato da una numerosità campionaria molto ridotta (solo 28 pazienti per braccio) e una popolazione analizzata retrospettivamente sulla base della pratica clinica americana tra il 1996 e il 2002. Viceversa, gli studi di Zhang e collaboratori [30] e Collado Serra e colleghi [29] utilizzano una numerosità campionaria leggermente più ampia (rispettivamente 32 e 82 pazienti) e si riferiscono a una pratica clinica più recente (rispettivamente 2002-2017 e 2004-2014).

Nella Tabella IX sono stati riassunti i dati di efficacia clinica relativi all'AMS 800™ in versione DC.

In questo caso, i periodi di follow-up dei due studi sono coerenti (1,77 anni nello studio di O'Connor e colleghi [28] e 2 anni nello studio di Ahyai e colleghi [31]). Il valore relativo alla continenza totale varia dal 42,86% [28] all'83,33% [31]. Come visto in precedenza, lo studio di O'Connor e collaboratori [28] è affetto da differenti bias di stima degli outcome, mentre lo studio di Ahyai e colleghi [31] è un lavoro maggiormente rappresentativo della reale pratica clinica, potendo contare su una numerosità campionaria ben superiore (123 pazienti trattati con DC) e uno studio di tipo randomizzato e prospettico.

È da notare, infine, che nello studio del gruppo di Ahyai [31] relativo all'impianto di AMS 800™ DC è stata trovata una percentuale del 98,04% per quanto concerne la continenza sociale post-impianto. Si tratta di un valore di grande importanza, se si pensa che la continenza sociale è un importante indice di guarigione dall'IU.

AMS 800™ DC	O'Connor, et al., 2003 [28]	Ahyai, et al., 2016 [31]
Follow-up medio (mesi) dello studio	21,2	24*
Endpoint		
Continenza totale	42,86%	83,33%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	42,86%	98,04%

Tabella IX. Riassunto dei risultati di efficacia per AMS 800™ a doppia cuffia (DC)

*Follow-up mediano

ZSI 375®	Carvajal Obando, et al., 2017 [33]	Staerman, et al., 2013 [34]	Kretschmer, et al., 2016 [25]	Ostrowski, et al., 2017 [35]	Llorens, et al., 2017 [36]
Follow-up medio (mesi) dello studio	27,11	15,4*	13,5*	-	84
Endpoint					
Continenza totale	25,93%	29,17%	7,69%	25,85%	22,22%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	81,48%	79,17%	15,38%	78,23%	84,44%
1 pannolone/giorno	55,56%	50,00%	-	52,38%	62,22%
2 pannoloni/giorno	7,41%	8,33%	-	8,16%	2,22%
3 pannoloni/giorno	0,00%	4,17%	-	2,72%	6,67%
≥4 pannoloni/giorno	11,11%	8,33%	-	10,88%	6,67%
Miglioramento	7,41% (≥12 mesi dopo l'impianto)	11,11% (3 mesi dopo l'impianto)	23,08%	8,16% (>12 mesi dopo l'impianto)	-
	11,77% (≥24 mesi dopo l'impianto)	11,11% (6 mesi dopo l'impianto)		12,09% (>24 mesi dopo l'impianto)	
	0% (≥36 mesi dopo l'impianto)	8,33% (12 mesi dopo l'impianto)		0% (>36 mesi dopo l'impianto)	

Tabella X. Riassunto dei risultati di efficacia ZSI 375®

* Follow-up mediano

AUS in generale	Arai, et al., 2009 [38]	Raj, et al., 2005 [39]	O'Connor, et al., 2007 [40]
Follow-up medio (anni) dello studio	-	-	5
Follow-up medio (mesi) dello studio	50	68	-
Endpoint			
Continenza totale	46,55%	-	24,14%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	91,38%	90,00%	82,76%

Tabella XI. Riassunto dei risultati di efficacia AUS in generale

mer e colleghi [25] e il 29,17% dello studio di Staerman e colleghi [34]. Il valore minimo fa riferimento a uno studio multicentrico che ha analizzato i risultati ottenuti su appena 13 pazienti arruolati tra il 2010 e il 2012. Viceversa, tutti gli altri studi considerati per la valutazione dell'efficacia dello ZSI 375[®] sembrano essere coerenti nella stima di un tasso di continenza totale, che si aggira intorno al 25%.

La medesima *assumption* può essere fatta nel momento in cui consideriamo il numero di pazienti con continenza sociale stimato dai diversi studi riportati nella Tabella X. La maggior parte degli studi [33–36] ha stimato un tasso pari a circa l'80%, mentre lo studio di Kretschmer e colleghi [25] riportava un valore di continenza sociale post-intervento pari al 15,38%.

In ultima analisi, nella Tabella XI, vengono riportati i risultati principali di efficacia di generici AUS, in cui si può osservare come il follow-up mediano vari tra i 4,16 anni di Arai e colleghi [38] e i 5,67 anni dello studio di Raj e collaboratori [39].

I dati riportati inerenti alla continenza totale sono pari al 24,14% e al 46,55% rispettivamente negli studi di O'Connor e collaboratori [40] e Arai e colleghi [38]. Per quanto invece concerne la continenza sociale, spicca il 91,38% presente nell'articolo di Arai e colleghi [38], mentre il dato più basso è l'82,76% di O'Connor e collaboratori [40]. Tuttavia, tali analisi non riportano il dettaglio dello specifico AUS considerato e non sono utilizzabili in un confronto di efficacia tra i dispositivi in analisi.

SINTESI DEI RISULTATI

Anche in questo caso, l'eterogeneità degli studi analizzati non consente un confronto diretto dei dati di efficacia. Nell'analisi degli endpoint di efficacia, l'approccio della *proportion meta-analysis* sembrerebbe non essere sostenibile in funzione delle assunzioni di base della

metodologia. Infatti, la proporzionalità dei rischi nel corso del tempo, verosimile nelle stime degli eventi avversi, non è sostenibile per gli endpoint di efficacia (la diminuzione e/o la riduzione dell'incontinenza varia a seconda del tempo di osservazione – più alta a breve termine rispetto all'impianto e man mano in diminuzione con il passare degli anni).

Alla luce dei dati degli studi raccolti nelle tabelle precedentemente citate, il focus di questa analisi è stato effettuato sui due principali endpoint di efficacia clinica: la continenza totale e la continenza sociale.

Al fine di rendere comparabili i due indicatori di efficacia, i valori dei due outcome considerati sono stati riportati in forma di tasso all'interno delle Tabelle XII, XIII e XIV.

In particolare, nella Tabella XII, i dati relativi all'AMS 800TM SC mostrano come la maggior parte degli studi abbiano follow-up molto diversi tra loro (minimo di 24 mesi [30,31] e massimo di 73 mesi [41]), mentre lo studio di Zhang e collaboratori [30] ha un follow-up a 24, 36 e 48 mesi.

AMS 800 TM SC			
Studio	Follow-up	Continenza totale	Continenza sociale
Montague, et al., 2001 [41]*	73	3,5%	60,2%
O'Connor, et al., 2003 [28]*	41,3	10,7%	60,7%
Collado Serra, et al., 2016 [29]	46	76,8%	92,7%
Zhang, et al., 2018 [30] (24 mesi)	24	53,3%	93,3%
Zhang, et al., 2018 [30] (36 mesi)	36	50,0%	75,0%
Zhang, et al., 2018 [30] (48 mesi)	48	50,0%	66,6%
Ahyai, et al., 2016 [31]	24	70,9%	83,6%

Tabella XII. I principali endpoint di efficacia clinica (AMS 800TM SC)

*Studi esclusi dal BIM (Budget Impact Model)

AMS 800 TM DC			
Studio	Follow-up	Continenza totale	Continenza sociale
O'Connor, et al., 2003 [28]*	21,2	42,9%	42,9%
Ahyai, et al., 2016 [31]	24	83,3%	98,0%

Tabella XIII. I principali endpoint di efficacia clinica (AMS 800TM DC)

*Studi esclusi dal BIM (Budget Impact Model)

Più in generale, il valore della continenza totale è rappresentativo del massimo livello di efficacia clinica che può avere l'impianto di uno sfintere urinario artificiale in un paziente incontinente, ma sembrerebbe essere molto variabile tra gli studi considerati: 3,5% nello studio Montague e colleghi [41] e 76,8% nello studio del gruppo di Collado Serra [29]. Di conseguenza, un valore medio del 50% di efficacia sulla continenza totale rappresenta un valore poco rappresentativo della reale efficacia attesa e necessita di aggiustamenti coerenti in funzione delle variabili che maggiormente possono incidere sull'eterogeneità della stima.

Considerazioni molto simili possono essere effettuate anche sui valori della continenza sociale riportati in Tabella XII. Infatti, la probabilità di continenza sociale per l'AMS 800™ SC varia tra il 60,2% [41] e il 93,3% [30], mostrando anche qui un range di variabilità elevatissimo. Inoltre, all'aumentare del periodo di follow-up dei pazienti nello studio di Zhang e colleghi [30] il valore della continenza sociale sembrerebbe diminuire, confermando la non proporzionalità dei rischi nel tempo.

Se si considera la Tabella XIII relativa ai dati dell'AMS 800™ DC, abbiamo dei valori di continenza totale e sociale che, se confrontati con quelli dell'AMS 800™ SC, risultano migliori, indicando dunque una maggiore efficacia clinica del dispositivo impiantato.

Tuttavia, anche in questo caso, i valori di efficacia sono molto variabili in funzione dello studio considerato (minimo del 42,9% [28] e massimo dell'83,3% [31]).

Infine, nella Tabella XIV riportiamo i risultati relativi ai due principali endpoint di efficacia clinica del dispositivo ZSI 375®. In questo caso, i valori di efficacia sembrerebbero più robusti in funzione del maggior numero di studi individuato. Tuttavia, anche in questo caso,

ZSI 375®			
Studio	Follow-up	Continenza totale	Continenza sociale
Carvajal Obando, et al., 2017 [33] (12 mesi)	12	25,9%	81,4%
Carvajal Obando, et al., 2017 [33] (24 mesi)	24	29,4%	82,3%
Carvajal Obando, et al., 2017 [33] (36 mesi)	36	16,6%	83,3%
Staerman, et al., 2013 [34]	15,4	29,2%	79,2%
Kretschmer, et al., 2016 [25]*	13,5	7,7%	15,4%
Ostrowski, et al., 2017 [35] (12 mesi)	12	25,8%	78,2%
Ostrowski, et al., 2017 [35] (24 mesi)	24	22,0%	71,4%
Ostrowski, et al., 2017 [35] (36 mesi)	36	43,4%	78,2%
Llorens, et al., 2017 [36] (12 mesi)	12	22,2%	84,4%
Llorens, et al., 2017 [36] (36 mesi)	36	24,4%	73,3%
Llorens, et al., 2017 [36] (60 mesi)	60	24,4%	73,3%
Llorens, et al., 2017 [36] (84 mesi)	84	20,0%	72,0%

Tabella XIV. I principali endpoint di efficacia clinica (ZSI 375®)

*Studi esclusi dal BIM (Budget Impact Model)

Studio	Follow-up	Distribuzione per età (anni)	N. pannoloni pre-intervento	N. pannoloni post-intervento
AMS 800™ SC				
Montague, et al., 2001 [41]*	73	78	2-6	0-1
O'Connor, et al., 2003 [28]*	41,3	67	7,7	1,1
Collado Serra, et al., 2016 [29]	46	68	24-h pad weight test = 773 g	0-1
Zhang, et al., 2018 [30]	24	40,8	3,6	1,2
Ahyai, et al., 2016 [31]	24	70	-	0-1
AMS 800™ DC				
O'Connor, et al., 2003 [28]*	21,2	67	7,8	0,7
Ahyai, et al., 2016 [31]	24	70	-	0-1

Tabella XV. Distribuzione per età e livello di gravità dei pazienti considerati negli studi relativi all'AMS 800™

*Studi esclusi dal BIM (Budget Impact Model)

sia i follow-up degli studi (minimo di 12 mesi [33,35,36] e massimo di 84 mesi di follow-up [36]), sia i valori di efficacia (un minimo del 7,7% [25] e un massimo del 43,4% [35]) sono molto variabili e l'utilizzo di valori medi è limitante in un'ottica di comparabilità di efficacia dei dispositivi in analisi.

Per ovviare ai problemi di omogeneità delle stime, la Tabella XV e la Tabella XVI riportano alcune caratteristiche ritenute importanti relativamente agli studi considerati per l'analisi comparativa.

La Tabella XII, riferita all'AMS 800™, mostra che lo studio di Montague e colleghi [41] ha un valore di continenza totale molto basso (3,5% rispetto a un media superiore al 50% in quasi tutti gli altri studi) a fronte di un'età media dei pazienti molto elevata (78 anni rispetto a un'età media intorno ai 70 anni nella maggior parte degli altri studi, Tabella XV). Questo fattore confondente ha indotto i nostri esperti all'esclusione di questo lavoro nell'analisi di sintesi dei risultati. Lo studio del gruppo di O'Connor [28] effettua un'analisi su pazienti con una patogenesi molto grave che avevano un utilizzo medio di oltre 7,7 pannoloni al giorno (Tabella XV). Anche in questo caso, in conseguenza delle osservazioni proposte dagli esperti clinici coinvolti nell'analisi, lo studio di O'Connor e collaboratori [28] è stato escluso dall'analisi comparativa.

Simili problematiche sono state riscontrate negli studi di efficacia riferiti allo ZSI 375®. La Tabella XVI mostra una buona omogeneità dei risultati (riscontrata anche negli endpoint di efficacia riportati nella Tabella XIV), fatta eccezione per lo studio del gruppo di Kretschmer [25], che mostra valori di gravità dei pazienti più elevati (Tabella XVI) e delle stime di

ZSI 375®				
Studio	Follow-up	Distribuzione per età (anni)	N. pannoloni pre-intervento	N. pannoloni post-intervento
Carvajal Obando, et al., 2017 [33]	12	67,7		5,15
Staerman, et al., 2013 [34]	15,4	63	>2	0-1
Kretschmer, et al., 2016 [25]*	13,5	69,3	6,2	2,4
Ostrowski, et al., 2017 [35]	12	55,5	5	1-2
Llorens, et al., 2017 [36]	12	70	>4	1-2

Tabella XVI. Distribuzione per età e livello di gravità dei pazienti considerati negli studi relativi allo ZSI 375®
*Studi esclusi dal BIM (Budget Impact Model)

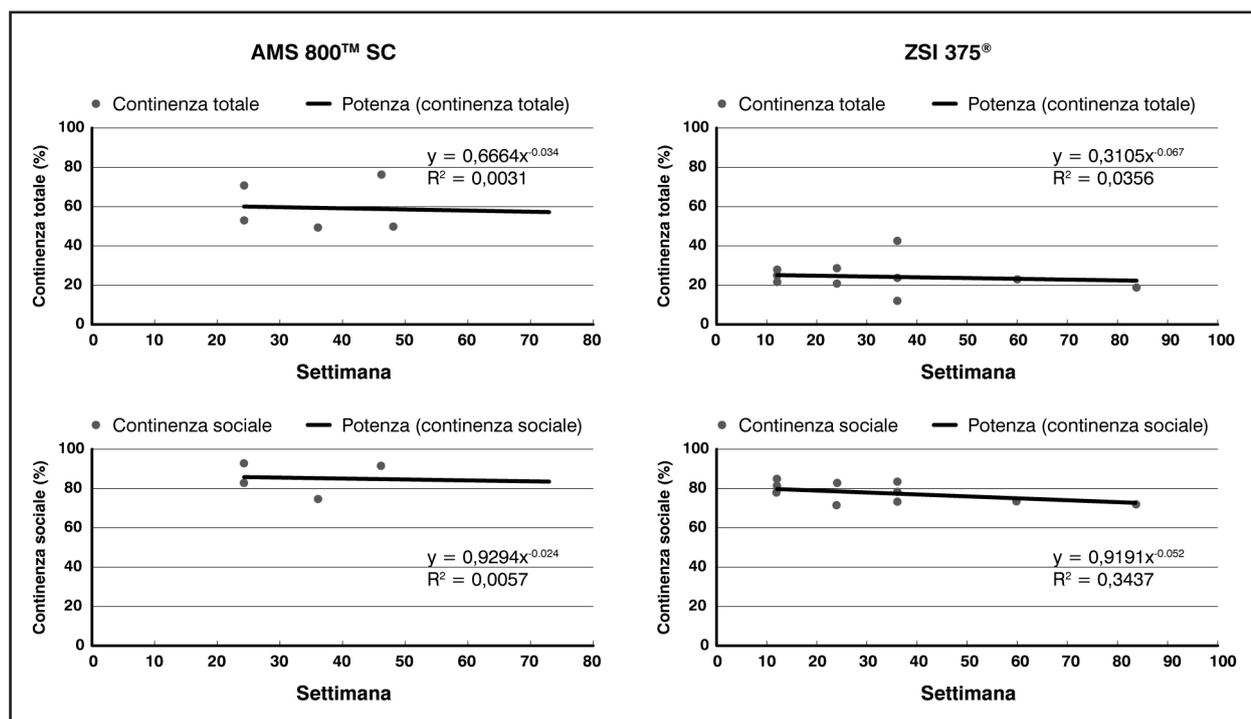


Figura 3. Analisi di interpolazione dei dati di efficacia per il follow-up di analisi

efficacia *outlier* rispetto alla media degli altri studi (Tabella XIV). Come per gli altri studi, anche in questo caso, in virtù dell'*expert opinion*, lo studio di Kretschmer e colleghi [25] è stato escluso dall'analisi comparativa.

Una volta esclusi gli studi definiti *outlier* da parte dei clinici esperti, si è deciso di effettuare un'analisi di interpolazione dei dati considerando i valori di continenza sociale e totale nel corso del tempo (Figura 3).

In particolare, i dati di efficacia rappresentati nello *scatter plot* sono stati interpolati attraverso un modello di minimizzazione da una curva rappresentata dalla formula in figura. La curva che ha descritto ciascun modello di efficacia è stata decisa sulla base della massima rappresentatività possibile (valore di R^2 massimo tra la rappresentazione lineare, logaritmica, esponenziale e potenza).

Le Figure 4 e 5 mostrano gli andamenti comparativi dei risultati di efficacia dei tre dispositivi in analisi, secondo gli andamenti delle curve derivanti dall'analisi di regressione.

Per la stima delle curve dell'AMS 800™ DC, avendo un solo studio di efficacia disponibile con un follow-up di 24 mesi, il modello ha considerato un hazard ratio pari a 1,1749

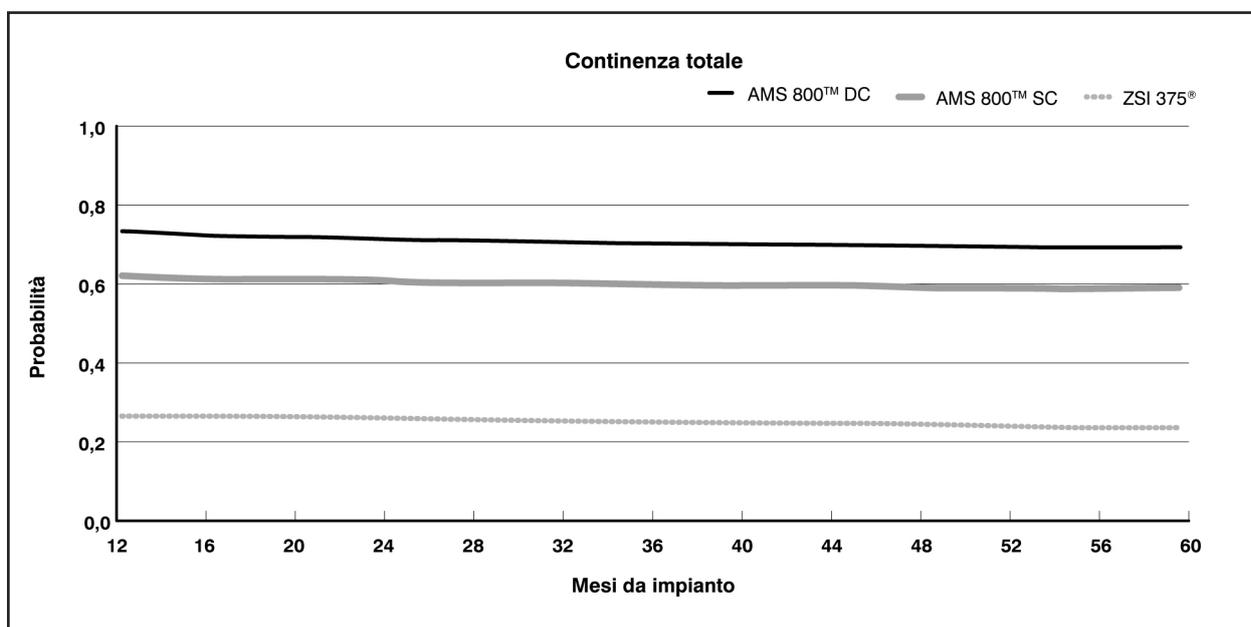


Figura 4. Andamento della continenza totale nel corso del tempo (follow-up 5 anni)

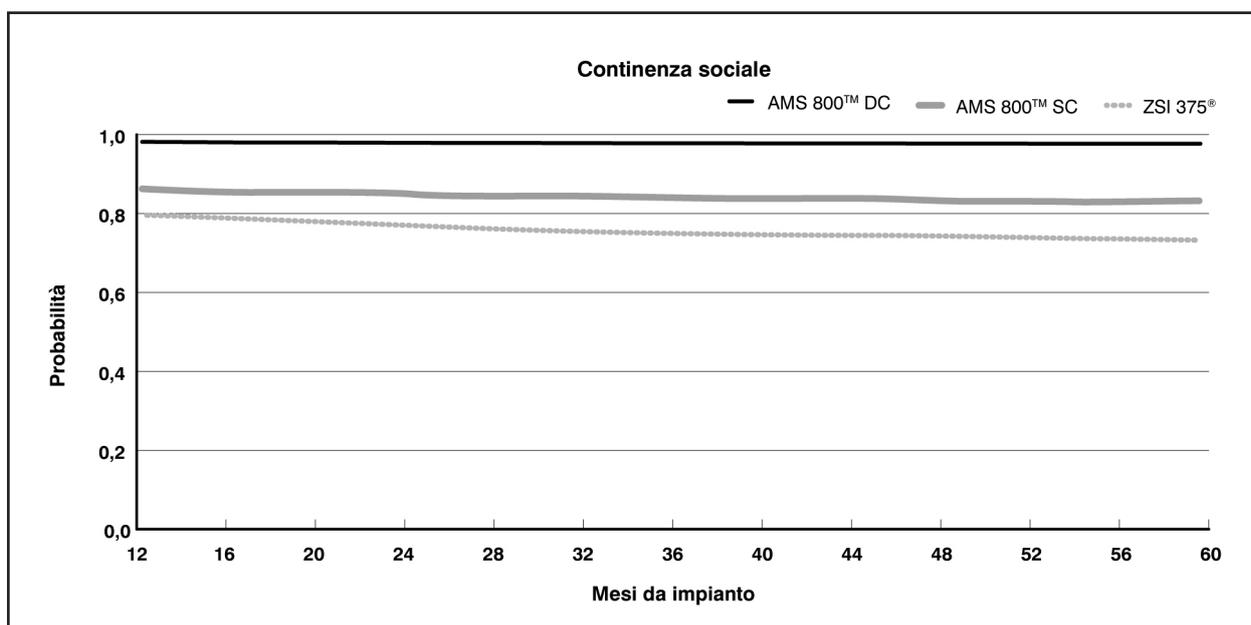


Figura 5. Andamento della continenza sociale nel corso del tempo (follow-up 5 anni)

	Continenza totale		
	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®
Anno 1	61,24%	71,95%	25,00%
Anno 2	59,81%	70,28%	26,00%
Anno 3	59,00%	69,31%	24,00%
Anno 4	58,42%	68,64%	24,00%
Anno 5	57,92%	68,12%	24,00%

Tabella XVII. Riassunto dei risultati di continenza totale

	Continenza sociale		
	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®
Anno 1	87,56%	100,00%	81,00%
Anno 2	86,11%	100,00%	78,00%
Anno 3	85,28%	99,97%	76,00%
Anno 4	84,69%	99,28%	75,00%
Anno 5	84,24%	98,75%	74,00%

Tabella XVIII. Riassunto dei risultati di continenza sociale

e 1,1722 rispettivamente per la continenza totale e sociale, rispetto all'AMS 800™ SC. Tale hazard ratio è stato calcolato attraverso i risultati dell'unico studio comparativo diretto riscontrato in letteratura [31].

La Tabella XVII riassume i valori di continenza totale dei tre AUS relativi ai 5 anni successivi all'impianto.

I risultati sembrano confermare quanto già osservato nelle analisi grezze: l'AMS 800™ DC mostra i livelli di efficacia migliori, seguito dall'AMS 800™ SC e dallo ZSI 375®. L'andamento del livello di efficacia è discendente, mostrando un leggero calo nel numero di continenti totali nel corso del tempo (da 61,24% a 57,92% dopo 5 anni, ad esempio, per la versione a singola cuffia dell'AMS 800™). Lo ZSI 375® mostra livelli di continenza totale più bassi rispetto all'AMS 800™, attestandosi intorno al 25% di continenza totale e mostrando una costanza nel tempo dei livelli di efficacia (il 24% dei pazienti rimane continente dopo 5 anni).

Per quanto riguarda la continenza sociale, riassunta nella Tabella XVIII, le stime di efficacia sono più alte (la percentuale di pazienti con continenza sociale contiene al suo interno i pazienti completamente continenti, a cui si aggiungono quelli che utilizzano al massimo un pannolone al giorno), ma si confermano sia il differenziale tra le tre alternative considerate, sia il leggero calo dei livelli di continenza nel corso del tempo.

Costi e valutazione economica

Francesco Saverio Mennini, Daniele Rossi, Andrea Marcellusi

ANALISI QUANTITATIVA DELLA RSL

Un'analisi economica è una comparazione in termini di costi e conseguenze tra diversi possibili scenari. In tutti i Paesi le decisioni concernenti l'allocazione delle risorse in Sanità sono influenzate da una complessa serie di fattori di ordine storico, culturale, sociale ed economico. La valutazione economica può costituire uno strumento utile per orientare razionalmente la soluzione di specifici problemi di scelta tra le alternative disponibili.

In questo specifico contesto, l'analisi economica è partita dall'individuare la letteratura disponibile ad oggi su eventuali valutazioni economiche condotte nel contesto dei dispositivi AUS. Dalla revisione della letteratura descritta nella "Nota metodologica" sono stati individuati solo due articoli che affrontavano gli aspetti economici dell'impianto di AUS in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale.

Il primo studio considerato [43] ha analizzato una popolazione di 128 uomini che si erano sottoposti a differenti tipologie di tecniche di intervento chirurgico presso il *Brooke Army Medical Center* e l'Università del Texas *Health Science Center* a San Antonio: 92 pazienti con protesi del pene gonfiabili (IPP), 21 pazienti con sfinteri urinari artificiali (AUS) e 15 pazienti che avevano un impianto combinato IPP/AUS. L'analisi è stata condotta in un periodo di 28 mesi (gennaio 2002-maggio 2004). Nel lavoro sono state effettuate delle stime di costo delle due differenti procedure. L'analisi economica ha mostrato un risparmio medio di oltre \$ 7.000 per l'impianto combinato IPP/AUS rispetto al singolo impianto. Questa analisi è sicuramente di rilevanza marginale per il nostro lavoro, perché focalizzata sulle differenti procedure chirurgiche adottate, piuttosto che sulla tipologia di AUS impiantata.

Constable e colleghi hanno pubblicato uno studio multicentrico, controllato attraverso randomizzazione, che aveva come obiettivo quello di valutare la non-inferiorità degli sling rispetto agli AUS nel trattamento dell'incontinenza successiva a prostatectomia radicale [44]. Nel disegno dello studio vengono riportati alcuni parametri di costo relativi all'impianto di sling e AUS in UK. Gli Autori stimavano un numero di pazienti impiantati con AUS nel 2010 pari a 350, per un costo medio di £ 9.000 per procedura e una spesa complessiva pari a £ 3.2 milioni. In aggiunta, gli Autori stimavano un numero medio di 30 sling impiantati nel 2010, per un costo complessivo di £ 180.000 (£ 6.000 per paziente). Anche in questo secondo studio le informazioni economiche rappresentano un aspetto marginale rispetto alle finalità dell'analisi e non aggiungono informazioni rilevanti per i decisori.

ASPETTI ECONOMICI DELL'INCONTINENZA URINARIA E DEGLI AUS

Come evidenziato nel paragrafo precedente, la letteratura economica sui dispositivi in analisi risulta molto scarsa. Pertanto, diventa di fondamentale importanza la costruzione di un modello economico in grado di fornire una stima dei costi correlati alla malattia sostenuti dal SSN. Un ulteriore obiettivo dovrebbe essere quello di quantificare le conseguenze economiche dell'utilizzo dei diversi AUS per il pagatore.

Il presente capitolo si propone di stimare il costo annuo sostenuto dal SSN per la gestione e il trattamento dell'incontinenza urinaria grave nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. Uno speciale focus è stato successivamente effettuato sulla stima dei costi per i pazienti sottoposti a chirurgia per impianto di un AUS, sia nella prospettiva del terzo pagante, ovvero del SSN (attuale rimborsabilità dell'intervento) sia in quella dell'erogatore (costi realmente sostenuti dalle strutture ospedaliere). Infine, l'analisi economica si è concentrata sulle conseguenze economiche che un incremento degli impianti di AUS potrebbe avere nella prospettiva del SSN e sociale.

ANALISI DI COST OF ILLNESS

In questa prima analisi si è effettuata una stima della *cost of illness* (COI) per la gestione e il trattamento dei pazienti adulti maschi che soffrono di incontinenza urinaria in seguito a prostatectomia radicale.

Metodi

È stato sviluppato un modello di COI *incidence-based* che aveva l'obiettivo di ricostruire la distribuzione e la numerosità dei pazienti trattati in Italia per la cura dell'incontinenza urinaria. L'analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN al fine di quantificare la spesa annua sostenuta per la gestione della malattia in termini di costi diretti sanitari.

Coerentemente con tale visione di analisi, sono stati considerati due differenti scenari: nel primo si valutano i costi delle macro-voci prese in considerazione, tenendo conto delle tariffe di rimborso previste per le prestazioni sanitarie in Italia ("Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale" [45]); il secondo scenario considera i costi realmente sostenuti dalle strutture ospedaliere per effettuare l'impianto chirurgico degli AUS.

I dati utilizzati per le stime del modello sono stati identificati tramite una revisione sistematica della letteratura già precedentemente discussa. La "RSL" è risultata essenziale per:

- informare i due modelli di valutazione economica tramite diversi tipi di dati (es. prevalenza, probabilità di transizione, costi dei diversi stati di malattia);
- comparare i risultati attraverso studi simili condotti in letteratura;
- proporre soluzioni sulla gestione appropriata di specifiche condizioni cliniche.

Al fine di identificare il percorso terapeutico dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, con l'aiuto dei clinici esperti è stato sviluppato il flusso di informazioni rappresentato graficamente nella flowchart in Figura 2.

Il flusso segue una rappresentazione grafica delle valutazioni e degli interventi effettuati sui pazienti in oggetto. Ciascuno stato (raffigurato dai rettangoli) rappresenta un intervento sanitario che assorbe costi e che può verificarsi sulla base delle decisioni prese e dei rischi di occorrenza (rappresentato dalle frecce e dai rombi) (Figura 2).

In questo modo, sfruttando quanto ottenuto anche dalla revisione sistematica della letteratura, viene mostrato il flusso dei pazienti che dall'intervento chirurgico iniziale si distribuisce attraverso i diversi stati della malattia. Ciascuna freccia del grafico, rappresentante la probabilità di progressione da uno stato all'altro, è stata ottenuta come valore medio delle stime di letteratura maggiormente attendibili o dalla media tra minimo e massimo reperito dagli articoli scientifici o dall'*expertise* dei clinici coinvolti.

Successivamente, il numero di pazienti per ciascuno stato di malattia è stato moltiplicato per il costo dello stato di salute, ottenendo così il burden economico complessivo per il SSN per ciascuno stato di salute e per il percorso complessivo dei pazienti in Italia. Infine, la scelta della distribuzione probabilistica da considerare per i parametri è stata attribuita attraverso la comune pratica modellistica nell'ambito dell'economia sanitaria di distinguere tra costi, con distribuzione gamma, e prevalenza, con distribuzione beta.

Parametri epidemiologici COI

L'incontinenza urinaria è una malattia che ha una durata molto lunga, con un decorso che porta inevitabilmente familiari e operatori dei servizi sanitari a essere coinvolti nel cosiddetto "carico di cura".

Si stimano 15.689 pazienti ricoverati per prostatectomia radicale in Italia nell'anno 2016 [18]. Tali volumi di interventi per prostatectomia radicale per tumore maligno della prostata sono stati calcolati selezionando tutti i ricoveri in regime ordinario, avvenuti in strutture italiane, con dimissione tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2016, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della prostata (ICD-9-CM 185, 198.82) e intervento principale o secondario di resezione radicale della prostata (ICD-9-CM 60.5) (Tabella XIX).

Parametri epidemiologici	Stima	Min	Max	Fonte
Ricoveri per prostatectomia radicale in Italia/anno	15.689			[18]
No incontinenza urinaria (PP)	20,00%	18,00%	22,00%	[Expert opinion]
Incontinenza urinaria (PP) in terapia conservativa	80,00%	72,00%	88,00%	[Expert opinion]
Follow-up (risoluzione entro 12 mesi)	90,00%	81,00%	99,00%	[Expert opinion]
Pazienti che continuano la terapia conservativa (dopo i primi 12 mesi)	33,00%	29,70%	36,30%	[Expert opinion]
Pazienti sottoposti a chirurgia	67,00%	60,30%	73,70%	[Expert opinion]

Tabella XIX. Parametri epidemiologici presenti nella flowchart

PP = post-prostatectomia

Seguendo le stime dei *key opinion leader*, il modello economico assume che circa l'80% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale soffra di incontinenza urinaria (*expert opinion*) e che, di questi, il 90% risolve il problema entro 12 mesi (*expert opinion*). La restante quota parte di pazienti rimane in terapia conservativa (inefficace) nel 33% dei casi, mentre circa il 67% dei pazienti incontinenti a 12 mesi viene sottoposto a chirurgia per impianto di sling o AUS (*expert opinion*).

Parametri di costo COI

In riferimento alle stime economiche degli stati di salute rappresentati nella Figura 2, il modello è stato popolato sulla base delle assunzioni effettuate con gli esperti e dettagliate di seguito (Tabella XX):

- costo per la prostatectomia radicale: per il costo dell'intervento chirurgico di prostatectomia radicale è stato considerato il costo medio pari a € 3.667,50, risultante dalle due tariffe di rimborso nazionali, pesate per l'occorrenza registrata negli anni 2010-2014, associate ai DRG 306 (Prostatectomia radicale con CC, € 4.230) e DRG 307 (Prostatectomia radicale senza CC, € 3.105) [45];
- costo per l'assenza di incontinenza urinaria (PP): se il paziente non è incontinente successivamente all'intervento, il modello assume un costo pari al solo monitoraggio e controllo del potenziale rischio di incontinenza (pari a due visite specialistiche di controllo annuo per un costo di € 20,66 ciascuna, come da tariffario nazionale per la prestazione 89.7 (Visita Generale) [45].
- costo per l'incontinenza urinaria (PP) in terapia conservativa: in questo stato di salute il modello assume che il paziente effettui due visite di controllo/anno (€ 41,32 in totale) [45], a cui si aggiungono i costi per l'utilizzo medio di 4 pannoloni al giorno, al costo rimborsato dal SSN di € 0,22 [46], a cui vanno aggiunti i costi dell'utilizzo di duloxetina, € 264,03 (si considera una media di 6 mesi di terapia con duloxetina) [47]. Dato che l'incontinenza potrebbe risolversi nei 12 mesi successivi alla prostatectomia, è stato considerato un orizzonte temporale di 6 mesi, come media tra un minimo di zero (risoluzione immediata) e un massimo di 12 mesi (nessuna risoluzione).
- costo per la chirurgia: per il costo dell'intervento chirurgico per l'impianto di AUS o sling, il modello considera un costo medio pari a € 4.045, cioè una media semplice delle tariffe nazionali tra DRG 308 (Interventi minori sulla vescica con CC, € 4.693) e DRG 309 (Interventi minori sulla vescica senza CC, € 3.397) [45].

Costi	Costo anno per stato (€)	Stima	Fonte
Prostatectomia radicale	3.667,50	Si assume una media delle tariffe nazionali tra DRG 306 (Prostatectomia radicale con CC, € 4.230) e DRG 307 (Prostatectomia radicale senza CC, € 3.105) pesate per l'occorrenza registrata negli anni 2010-2014	Tariffario nazionale 2013 [45] + analisi Programma Nazionale Esiti (PNE) 2010-2014 [18]
No incontinenza urinaria (PP)	41,32	Si assume che un paziente non incontinente faccia solo 2 visite specialistiche/anno (da tariffario nazionale € 20,66 per visita specialistica, codice 89.7)	Assumption da expert opinion
Incontinenza urinaria (PP) in terapia conservativa	313	Si assume una visita di controllo per 6 mesi di osservazione (€ 20,66 euro) + l'utilizzo medio di 4 pannoloni al giorno al costo di € 0,22 (costo rimborsato da SSN) [46] (€ 321,2 euro/2 per 6 mesi) + l'utilizzo di duloxetina per tutti i pazienti in terapia conservativa (€ 264,03/2 per 6 mesi)	Prestazioni di Assistenza Specialistica Ambulatoriale, codice 89.7 + rimborso dispositivi per incontinenza [46] + terapia con duloxetina secondo scheda tecnica e prezzi al pubblico [47]
Interventi chirurgici su vescica con o senza complicanze	4.045	Si assume una media semplice delle tariffe nazionali tra DRG 308 (Interventi minori sulla vescica con CC, € 4.693) e DRG 309 (Interventi minori sulla vescica senza CC, € 3.397)	Assumption [45]
Follow-up	21	Si assume che un paziente non incontinente faccia 1 visita specialistica/anno (da tariffario nazionale € 20,66 per visita specialistica, codice 89.7)	Assumption da expert opinion
Terapia conservativa	627	Si assumono 2 visite di controllo/anno (€ 20,66) + l'utilizzo medio di 4 pannoloni al giorno al costo di € 0,22 (costo rimborsato da SSN) [46] (€ 321,2) + l'utilizzo di duloxetina per tutti i pazienti in terapia conservativa (€ 264,03)	Visita generale da tariffario nazionale € 20,66 per visita specialistica, codice 89.7) + [46] + terapia con duloxetina secondo scheda tecnica e prezzi al pubblico [47]

Tabella XX. Parametri di costo utilizzati per la stima della COI

PP = post-prostatectomia

Risultati della COI

La Figura 6 riporta una fotografia del numero di pazienti distribuiti all'interno della flowchart (primo valore di ogni cella), il costo medio per paziente trattato in ciascuno stato di salute (secondo valore di ogni cella) e il costo complessivo stimato per lo stato di salute e sostenuto per i pazienti considerati (terzo valore di ogni cella).

Il modello economico ha stimato un burden complessivo dei pazienti annualmente sottoposti a prostatectomia radicale e seguiti per i successivi due anni pari a € 65,5 milioni. In particolare, si evidenzia come il costo per la gestione chirurgica degli insuccessi della terapia conservativa provochi una spesa superiore a € 3,4 milioni, mentre un numero consistente di pazienti (414 soggetti) continua la terapia conservativa comportando un costo annuo pari a € 259.510.

La Tabella XXI riporta le voci spesa distribuite per stato di salute.

Risultati a confronto tra COI e real-world data

Effettuando un focus sugli 841 pazienti che annualmente effettuano una chirurgia per il trattamento dell'incontinenza urinaria post-prostatectomia, è possibile assumere che circa il 71% dei soggetti impianti uno sling e la restante quota parte impianti un AUS. In riferimento ai 240 pazienti che impiantano un AUS, il modello di COI precedentemente descritto stima

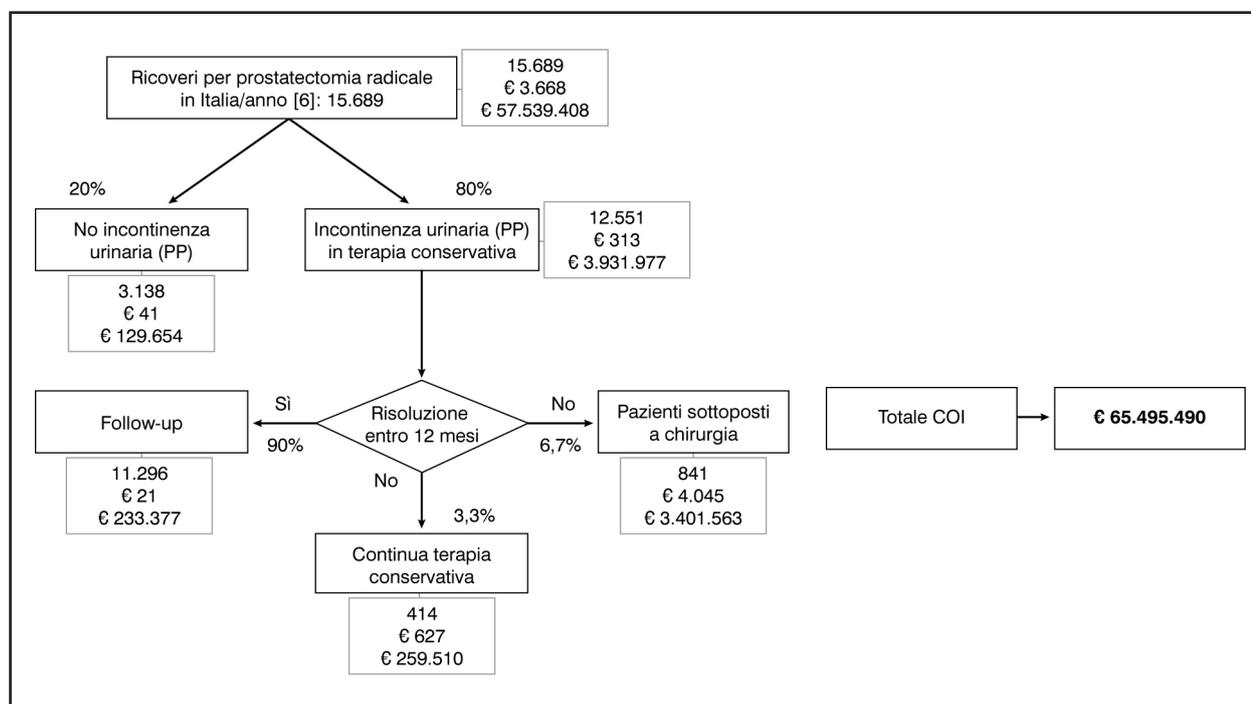


Figura 6. I pazienti sottoposti a prostatectomia radicale in Italia e il costo di malattia. Primo valore di ogni cella: numero di pazienti distribuiti all'interno della flowchart; secondo valore di ogni cella: costo medio per paziente trattato in ciascuno stato di salute; terzo valore di ogni cella: costo complessivo stimato per lo stato di salute e sostenuto per i pazienti considerati

Voci di spesa per stato di salute	Pazienti	Costo medio per paziente (€)	Costi totali (€)
Prostatectomia radicale	15.689	3.667,50	57.539.408
Assenza di incontinenza urinaria	3.138	41,32	129.654
Incontinenza urinaria (PP) in terapia conservativa (0-12 mesi)	12.551	313	3.931.977
Follow-up con risoluzione	11.296	21	233.377
In terapia conservativa dopo 12 mesi	414	627	259.510
Pazienti sottoposti a chirurgia su vescica con o senza complicanze	841	4.045	3.401.563
Totale costi			65.495.490

Tabella XXI. Stima del costo per stato di salute

PP = post-prostatectomia

un costo pari a € 969 mila. Tale stima deriva dalla tariffa di rimborso associata all'intervento. Tuttavia, la tariffa rappresenta una importante sottostima della reale spesa sostenuta dall'ospedale per questa tipologia di intervento. Infatti, la Tabella XXII mostra i micro-costi sostenuti per l'impianto degli AUS nella prospettiva ospedaliera e i prezzi associati ai singoli dispositivi presi in analisi.

Voci di costo	Costo unitario (€)	Fonte
Sala operatoria	1.026,00	Expert opinion
Degenza	674,00	Libro verde sulla spesa pubblica [48]
Sfintere artificiale AMS 800™	9.500,00	Dati Boston Scientific
Sfintere artificiale ZSI 375®	9.000,00	Expert opinion

Tabella XXII. Parametri di costo nella prospettiva ospedaliera

Il costo delle tecnologie considerate è stato stimato secondo i dati riportati nel lavoro di Rossi e colleghi [49]. In particolare, i costi dei singoli AUS sono stati valutati rispettivamente pari a € 9.500 per AMS 800™ sia SC sia DC, e pari a € 9.000.00 per ZSI 375®, a cui vanno aggiunti i costi di impianto pari a € 1.700 (costo della sala operatoria secondo l'expert opinion + costo della degenza ospedaliera [48]) (Tabella XXII).

Associando i costi nella prospettiva ospedaliera al numero di impianti annui distribuiti per la frequenza di ciascun dispositivo (Figura 7), il modello economico stima un costo reale nella prospettiva ospedaliera di 2 milioni e 678 mila euro (€ 2,27 milioni per il solo acquisto dei dispositivi e di ulteriori € 408 mila per la gestione ospedaliera del paziente).

In conclusione, l'analisi COI ha mostrato un carico economico rilevante della patologia (oltre € 65 milioni in due anni per la gestione di poco più di 15 mila interventi) e, soprattutto, ha messo in evidenza come il costo di rimborso delle tariffe associate ai DRG per gli impianti degli AUS sia altamente sottostimato rispetto alla spesa reale sostenuta dagli ospedali, € 969 mila nella prospettiva SSN vs € 2,678 milioni (€ 2,27 milioni + € 408.000) nella prospettiva ospedaliera.

BUDGET IMPACT MODEL

Una volta individuato il costo complessivo sostenuto dai pazienti incontinenti che si sono precedentemente sottoposti a prostatectomia radicale, il presente capitolo ha tentato di valutare l'impatto economico di una differente strategia di intervento per i pazienti incontinenti gravi.

In particolare, l'obiettivo dell'analisi è stato quello di stimare l'impatto sul budget derivante dal maggiore utilizzo dell'AMS 800™ per il trattamento dei pazienti adulti maschi che soffrono di incontinenza urinaria, in seguito a prostatectomia radicale non risolta entro il primo anno dall'intervento.

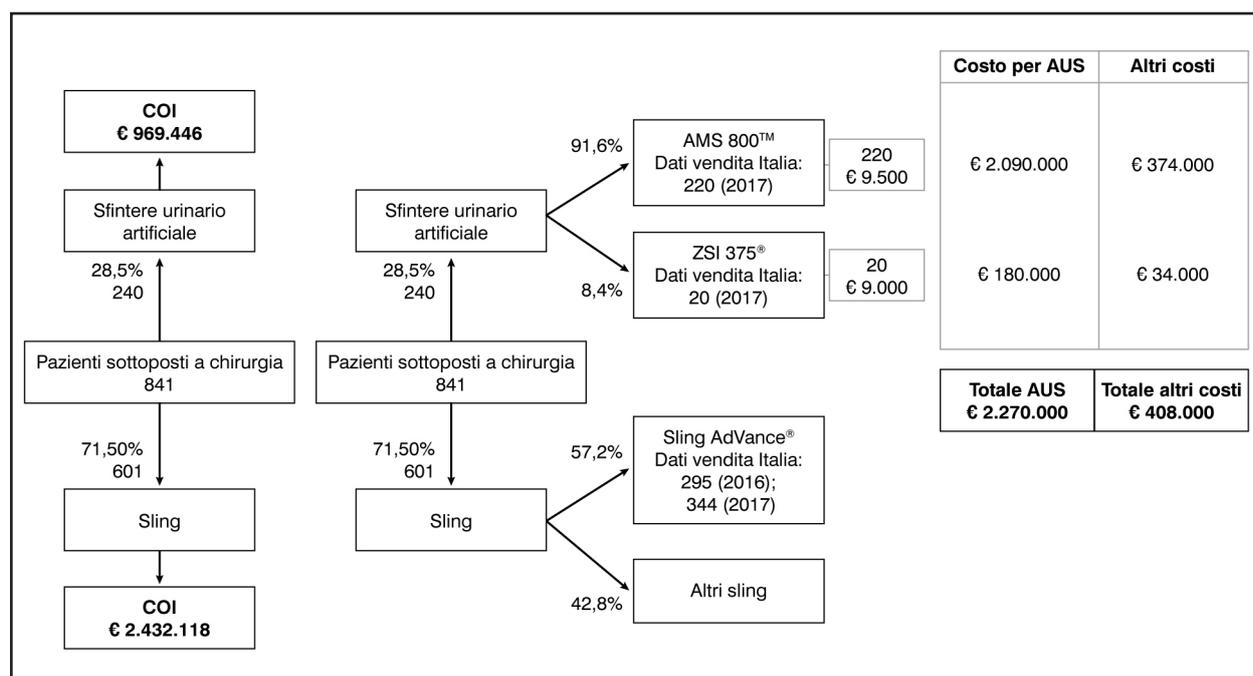


Figura 7. Costi per i pazienti sottoposti a chirurgia
AUS = sfintere urinario artificiale

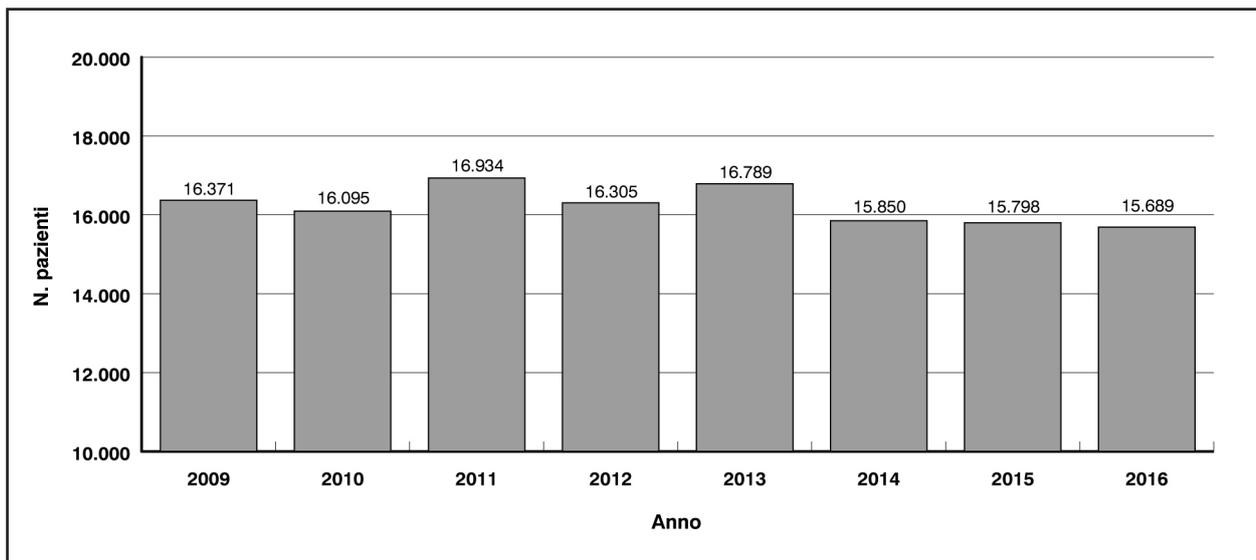


Figura 8. Pazienti annui sottoposti a prostatectomia radicale

Metodi

Al fine stimare gli impatti di spesa del maggior utilizzo dell'AMS 800™ sui pazienti in analisi, è stato sviluppato un modello economico di budget impact (BIM) basato sulle linee guida suggerite dall'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) [50].

Tale modello è caratterizzato da 6 step metodologici:

1. caratterizzazione della popolazione;
2. orizzonte temporale;
3. scenari di confronto;
4. stima di costo delle tecnologie;
5. stime di costo su modificazioni dell'algoritmo terapeutico del paziente incontinente;
6. risultati.

Caratterizzazione della popolazione

Il primo passaggio da effettuare in una analisi di budget impact è sicuramente l'individuazione della popolazione oggetto di studio.

In questo caso, la popolazione eleggibile al trattamento con AMS 800™ è rappresentata da

Situazione	N. pazienti
Ricoveri per prostatectomia radicale in Italia/anno	15.689
No incontinenza urinaria (PP)	3.138
Incontinenza urinaria (PP) in terapia conservativa	12.551
Risoluzione entro 12 mesi	11.296
Proseguimento della terapia conservativa (dopo i primi 12 mesi)	414
Intervento chirurgico	841
Sling	601
Sfintere urinario artificiale (AUS) [a]	240
Impianti di AMS 800™ (2017)	220
• AMS 800™ SC	198
• AMS 800™ DC	22
Impianto di ZSI 375® (2017)	20
Eleggibili da terapia conservativa [b]	414
Eleggibili a impianto AUS da letteratura [a+b]	654

Tabella XXIII. Ricoveri per prostatectomia in Italia

AUS = sfintere urinario artificiale; PP = post-prostatectomia

pazienti adulti con incontinenza urinaria grave in seguito a prostatectomia radicale. Il primo passo è stato quello di individuare il numero di prostatectomie annue in Italia. Per fare ciò, si è partiti dai volumi di interventi per prostatectomia radicale per tumore maligno della prostata, che sono stati calcolati selezionando tutti i ricoveri in regime ordinario avvenuti in strutture italiane con dimissione tra il 1° gennaio 2009 e il 31 dicembre 2016, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della prostata (ICD-9-CM 185, 198.82) e intervento principale o secondario di resezione radicale della prostata (ICD-9-CM 60.5) (Figura 8) [18].

Successivamente, tenendo conto dei tassi che caratterizzano ogni stato di salute e voce considerata come visto nella Figura 2, il modello ha stimato una popolazione eleggibile pari a 654 pazienti (estrapolazione da casistica 2016). Tale dato deriva dalla somma di tutti i pazienti che si sottopongono a chirurgia AUS e quelli che invece continua-

no con la terapia conservativa. Il modello assume che il numero complessivo di soggetti attualmente sottoposti a chirurgia con AUS sia pari a 240 pazienti, a cui si aggiungono 414 potenziali pazienti trattati con terapia conservativa, ma comunque incontinenti. All'interno di quest'ultimo gruppo di pazienti, una quota parte di soggetti particolarmente gravi potrebbe essere sottoposta a impianto di AUS, garantendo in questo modo una buona probabilità di guarigione totale o parziale dell'incontinenza. Ad oggi, dei 240 impianti di AUS, il 91,6% impiantano un AMS 800™ SC o AMS 800™ DC e l'8,4% (circa 20 pazienti) uno ZSI 375® (Tabella XXIII).

Dispositivi	Scenario base	Scenario alternativo
AMS 800™ SC	30,2%	32,0%
AMS 800™ DC	3,4%	6,0%
ZSI 375®	3,1%	0,0%
Terapia conservativa	63,3%	62,0%
Totale	100,0%	100,0%

Tabella XXIV. Scenari di analisi del modello di budget impact (pazienti per anno)

Orizzonte temporale

Il secondo step del processo di sviluppo dei modelli di BIM secondo le linee guida ISPOR [50] prevede la definizione dell'orizzonte temporale considerato nell'analisi. In questo caso il modello prevede un orizzonte temporale pari a 5 anni. In particolare, il modello stima i costi diretti sanitari sostenuti per trattare due coorti teoriche di pazienti nei 5 anni successivi alla decisione terapeutica.

Scenari di confronto

La struttura del modello si basa su due scenari d'analisi alternativi:

- scenario base: prevede che i pazienti incontinenti eleggibili all'analisi siano distribuiti secondo l'attuale strategia di intervento (Tabella XXIV);
- scenario alternativo: si considera un maggior numero di pazienti trattati ogni anno, sia per quanto riguarda i diversi dispositivi e il trattamento innovativo, con quote di pazienti crescenti per AMS 800™ SC e AMS 800™ DC e decrescenti sia per lo ZSI 375® sia per l'utilizzo della terapia conservativa (Tabella XXIV).

Stima del costo delle tecnologie

Il costo delle tecnologie considerate, come sopra riportato, è stato stimato secondo i dati riportati nel lavoro di Rossi e colleghi [49] (Tabella XXII).

In riferimento al costo annuo dei pazienti gravi in terapia conservativa e potenzialmente eleggibili a impianto AUS, il modello considera una spesa per dispositivi e farmaci pari a € 1.592, assumendo un utilizzo medio di 7 pannoloni al giorno (vs una media per paziente di 4 pannoloni [46]) e l'uso di farmaci. Il costo sostenuto dal SSN e dai pazienti per l'acquisto dei dispositivi per assorbimento è stato stimato come media di 4 pannoloni rimborsati dal SSN al costo di € 0,22 (numero massimo di pannoloni rimborsato dal SSN) a cui vanno aggiunti 3 ulteriori pannoloni al giorno al costo di € 0,92 (costo in farmacia dei dispositivi per assorbimento non rimborsato dal SSN) [46]. Vi è poi la spesa per la terapia farmacologica con duloxetine, pari a € 264 annui.

Stime di costo sulle modificazioni dell'algoritmo terapeutico del paziente incontinente

In questo importante step il modello tenta di valutare le conseguenze che il maggior utilizzo di impianti di AUS potrebbe avere dal punto di vista clinico ed economico. Il modello economico si basa su due parametri di efficacia rilevanti per l'analisi ed estrapolati dagli studi clinici e dalla revisione della letteratura già affrontata.

In particolare, riprendendo quanto già presente nel capitolo precedente, sono stati considerati sia gli effetti dei dispositivi sui due principali endpoint di efficacia (continenza sociale e continenza totale) sia i costi associati agli eventi avversi da AUS. Nella fattispecie, per l'efficacia sono state considerate:

- probabilità di continenza totale post-impianto: seguendo quanto già affrontato nel capitolo di efficacia di questo HTA, il modello economico stima il numero di pazienti sottoposti a impianto di ciascun AUS considerando le curve stimate nella Figura 4. La Tabella XXV riporta la probabilità annua di risolvere il problema di incontinenza totalmente e utilizzare 0 pannoloni al giorno;
- probabilità di continenza sociale post-impianto: anche in questo caso, la probabilità di risoluzione associata a ciascun impianto è stata stimata considerando la Figura 5 mentre la Tabella XXV riporta la probabilità esclusiva (la probabilità residua della continenza sociale) di necessitare di un solo pannolone al giorno;

	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®
Endpoint 12 mesi			
Continenza totale	61,24%	71,95%	26,00%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,32%	28,05%	55,00%
Incontinenza (> 1 pannolone/giorno)	12,44%	0,00%	19,00%
Endpoint 24 mesi			
Continenza totale	59,81%	70,28%	25,00%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,30%	29,72%	53,00%
Incontinenza (> 1 pannolone/giorno)	13,89%	0,00%	22,00%
Endpoint 36 mesi			
Continenza totale	59,00%	69,31%	24,00%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,28%	30,66%	52,00%
Incontinenza (> 1 pannolone/giorno)	14,72%	0,03%	24,00%
Endpoint 48 mesi			
Continenza totale	58,42%	68,64%	24,00%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,27%	30,64%	51,00%
Incontinenza (> 1 pannolone/giorno)	15,31%	0,72%	25,00%
Endpoint 60 mesi			
Continenza totale	57,92%	68,12%	24,00%
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,32%	30,63%	50,00%
Incontinenza (> 1 pannolone/giorno)	15,76%	1,25%	26,00%

Tabella XXV. Stima percentuale delle voci di costo considerate

- probabilità di insuccesso: per i pazienti che non rientrano in una delle categorie sopra descritte, il modello assume che il numero di pannoloni sia identico a quello utilizzato precedentemente all'impianto (ipotesi conservativa) (Tabella XXV). Nel caso della terapia conservativa, questa probabilità è pari al 100% (la terapia conservativa si è già dimostrata inefficace per questi pazienti e non ci si aspetta che cambi nel corso dei successivi 5 anni).

In particolare:

- il costo della continenza totale è pari a 41 € [45] assumendo che i pazienti continenti siano sottoposti a 2 visite di controllo generali annue;
- per il costo della continenza sociale, si ipotizza l'utilizzo di un solo pannolone/giorno a carico del SSN. La spesa prevista è pari a € 121,6 euro, pari al costo di 2 visite/anno + 1 dispositivo per assorbimento/giorno a carico del SSN;
- per quanto riguarda il costo dei soggetti incontinenti, seguendo le due prospettive di analisi, il modello assume un costo pari a € 842,5 nella prospettiva del SSN (derivante dall'utilizzo di 4 dispositivi/giorno a carico del SSN al prezzo di 0,22 euro [46], dal costo di 2 visite di controllo annue e dalla necessità di somministrazione di farmaci aggiuntivi). Nella prospettiva del paziente, si aggiungono a tali costi anche la necessità di acquistare ulteriori 3 pannoloni/giorno a carico del paziente al prezzo medio di 0,92 euro [46].

Sempre in riferimento ai costi diretti sanitari, sono stati considerati i costi associati

Endpoint	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®
Infezioni	1,80%	2,90%	5%
Erosione	2,10%	1,60%	6,60%
Atrofia uretrale	0,60%	2%	-
Complicanze meccaniche	2,30%	1,60%	8,50%
Espianto	2,50%	8,90%	57,20%
Rimozione chirurgica-revisione	4,30%	11,20%	15,70%

Tabella XXVI. Tassi annui associati agli eventi avversi dei dispositivi in analisi

Endpoint	Costo (€)	Fonte
Infezioni	1.700	Costo della sala operatoria per espianto
Erosione	1.700	Costo della sala operatoria per espianto
Atrofia uretrale	500	Assumption
Complicanze meccaniche	1.700	Costo della sala operatoria per espianto
Espianto	1.700	Costo della sala operatoria per espianto
Rimozione chirurgica-revisione	1.700	Costo della sala operatoria per espianto

Tabella XXVII. Valorizzazione del costo per la gestione degli eventi avversi

Scenario	Caso base	Min	Max
Pazienti sottoposti a chirurgia con AUS	28,5%	22,80%	34,20%
Quota di pazienti trattati con terapia conservativa	3,3%	2,64%	3,96%
Variazione degli eventi avversi degli AUS	Caso base	-20%	20%
Costo della terapia conservativa	Caso base	-20%	20%

Tabella XXVIII. Parametri utilizzati per analisi di sensibilità deterministica (DSA)

*Non disponendo di valori alternativi in letteratura, l'analisi di sensibilità si basa su una variazione costante dei parametri del $\pm 20\%$

agli eventi avversi generati dall'impianti dei due dispositivi. Nello specifico, la Tabella XXVI riporta i tassi annui di eventi avversi già discussi nel capitolo sulla *safety* di questo HTA (Tabella VII), a cui sono stati associati i costi riportati nella Tabella XXVII.

Stima dei costi indiretti

Infine, il modello ha previsto una terza prospettiva di analisi considerando i costi indiretti legati alla perdita di produttività dei pazienti e/o dei loro caregiver. Nel dettaglio, si assume che:

- la possibilità di raggiungere un livello completo di continenza non comporti alcuna perdita di produttività;
- una incontinenza effettiva (> 1 pannolone/giorno) generi una richiesta di prestazione previdenziale (assegno di invalidità o pensione di inabilità). Tale prestazione comporta una spesa, nella prospettiva sociale, pari a € 9.700,00 annui per paziente (media semplice delle due prestazioni maggiori erogate dall'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale) [51];
- un livello di incontinenza moderato (continenza sociale) comporti una spesa pari a un settimo della spesa previdenziale media associata solo alla metà dei pazienti in questo stato (assunzione conservativa che stima un costo medio per paziente pari a € 692.86 annui).

Analisi di sensibilità

Al fine di identificare differenti potenziali scenari di analisi nel corso degli anni, è stata condotta una analisi di sensibilità deterministica a una via ipotizzando di cambiare uno dei parametri del modello e simulando il conseguente risultato di budget impact a 5 anni nella prospettiva del SSN. In particolare, l'analisi di sensibilità ha riguardato gli scenari presenti nella Tabella XXVIII.

La rappresentazione dei dati è stata effettuato attraverso lo sviluppo di un grafico a tornado in grado di evidenziare la variazione dei risultati del budget impact per ciascuno scenario di analisi.

	Scenario base	Scenario alternativo	Differenza
AMS 800™ SC o DC	220	249	29
ZSI 375®	20	0	-20
Terapia conservativa	414	405	-9
Totale pazienti gestiti	654	654	0

Tabella XXIX. Stima dei pazienti per scenario di analisi

Risultati

Come ultimo step delle linee guida dell'ISPOR [50], vi è la rappresentazione dei risultati. La Tabella XXIX riporta la distribuzione dei pazienti trattati per ciascuna alternativa terapeutica in base allo scenario considerato e allo scenario alternativo proposto.

Il modello stima un incremento di circa 29 impianti dell'AMS 800™ a fronte di una riduzione di circa 20 impianti dello ZSI 375® e una riduzione di circa 9 pazienti in terapia conservativa che possono usufruire dell'impianto di un AUS.

La nuova distribuzione dei pazienti nello scenario alternativo rispetto al caso base consente di ridurre il numero di pazienti incontinenti a fronte di una spesa incrementale nulla a 5 anni di follow-up nella prospettiva del SSN (Tabella XXX, Figura 9).

	Scenario base (€)	Scenario alternativo (€)	Budget impact (€)
Anno 1			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	86.084	64.734	-21.350
Altri costi	387.183	377.976	-9.207
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	3.147.451	3.225.516	78.065
Anno 5 (risultati cumulativi)			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	430.420	323.671	-106.749
Altri costi	1.955.279	1.907.416	-47.863
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	5.059.883	5.013.893	-45.990

Tabella XXX. Risultati dell'analisi di budget impact a 1 e 5 anni di follow-up nella prospettiva SSN

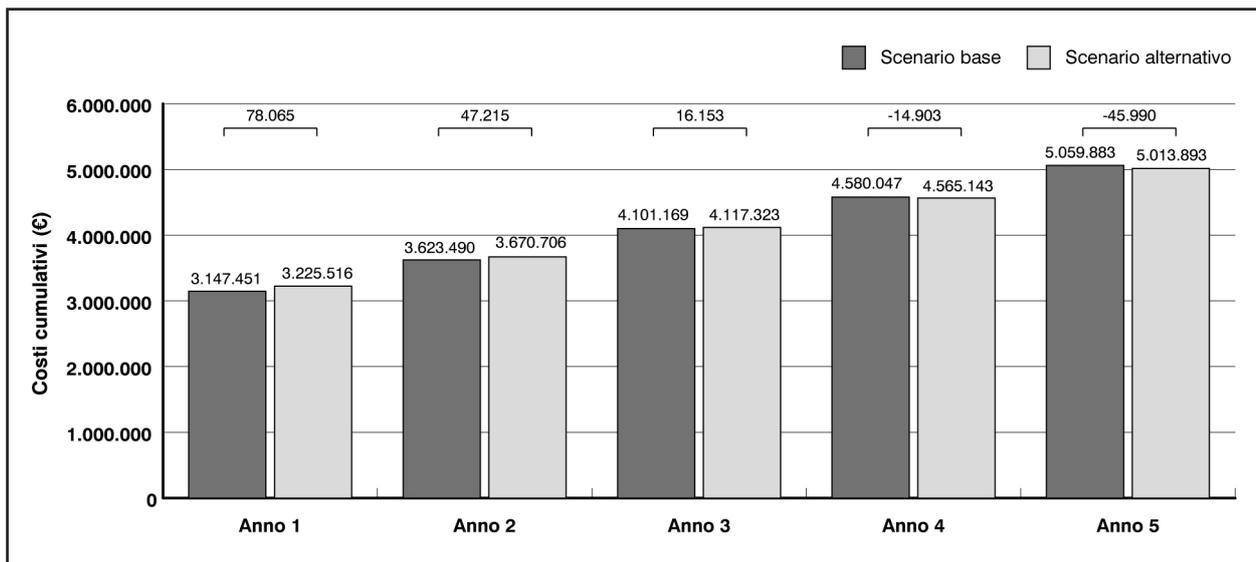


Figura 9. Risultati di costo cumulativi per scenario di analisi e impatto sul budget – Italia, anni 1-5, prospettiva SSN

	Scenario base (€)	Scenario alternativo (€)	Budget impact (€)
Anno 1			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	86.084	64.734	-21.350
Altri costi	833.052	812.587	-20.465
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	3.593.319	3.660.127	66.808
Anno 5 (risultati cumulativi)			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	430.420	323.671	-106.749
Altri costi	4.209.069	4.102.171	-106.898
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	7.313.673	7.208.648	-105.024

Tabella XXXI. Risultati dell'analisi di budget impact a 1 e 5 anni di follow-up nella prospettiva SSN + pazienti

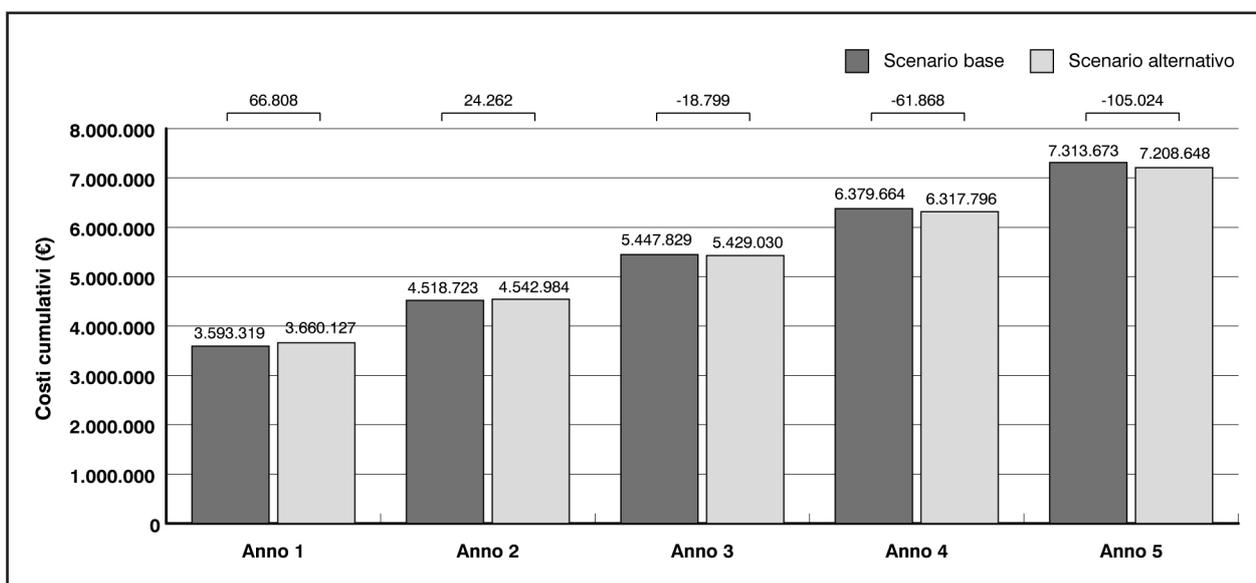


Figura 10. Risultati di costo cumulativi per scenario di analisi e impatto sul budget – Italia, anni 1-5, prospettiva SSN + pazienti

Infatti, il modello stima nella prospettiva SSN un incremento di spesa al primo anno pari a € 78.065 per l'incremento del costo dei dispositivi, che viene solo parzialmente compensato dalle riduzioni di costo relative alla gestione degli eventi avversi e agli altri costi diretti sanitari (pannoloni e farmaci). Tuttavia, nel corso dei 5 anni di analisi, il costo degli impianti aggiuntivi viene più che compensato dalla riduzione ulteriore degli altri costi diretti. In sostanza, grazie alla guarigione dei pazienti incontinenti dovuta all'utilizzo di AMS 800™, i soggetti non necessitano più dei dispositivi per l'incontinenza nel corso dei 5 anni successivi e questo genera una riduzione sostanziale dei costi totali giungendo a un risparmio sul budget di € 45.990 (Tabella XXX, Figura 9).

Nella prospettiva SSN + pazienti si stima un leggero incremento della spesa al primo anno, pari a € 66.808, dovuto all'aumento del costo dei dispositivi.

Tuttavia, nel corso dei 5 anni di analisi, il costo degli impianti aggiuntivi viene più che compensato dalle riduzioni di costo relative alla gestione degli eventi avversi e agli altri costi diretti sanitari (pannoloni e farmaci), generando una riduzione sostanziale dei costi totali fino a giungere a un impatto sul budget di -€ 105.024 (Tabella XXXI e Figura 10).

Infine, nella prospettiva sociale si stima già al primo anno una riduzione sull'impatto sul budget pari a € 43.779, dovuta per lo più alla forte riduzione degli altri costi.

Questa diminuzione di costi, nel corso dei 5 anni di analisi, si fa ancora più marcata, portando a un impatto sul budget di -€ 681.323 (Tabella XXXII, Figura 11).

Anno 1	Scenario base (€)	Scenario alternativo (€)	Budget impact (€)
Anno 1			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	86.084	64.734	-21.350
Altri costi	5.174.178	5.043.128	-131.051
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	7.934.446	7.890.668	-43.779
Anno 5 (risultati cumulativi)			
Costo dispositivo	2.674.184	2.782.806	108.622
Costo eventi avversi	430.420	323.671	-106.749
Altri costi	26.149.424	25.466.228	-683.196
Costi indiretti	0	0	0
Totale spesa	29.254.028	28.572.705	-681.323

Tabella XXXII. Risultati dell'analisi di budget impact a 1 e 5 anni di follow-up nella prospettiva sociale

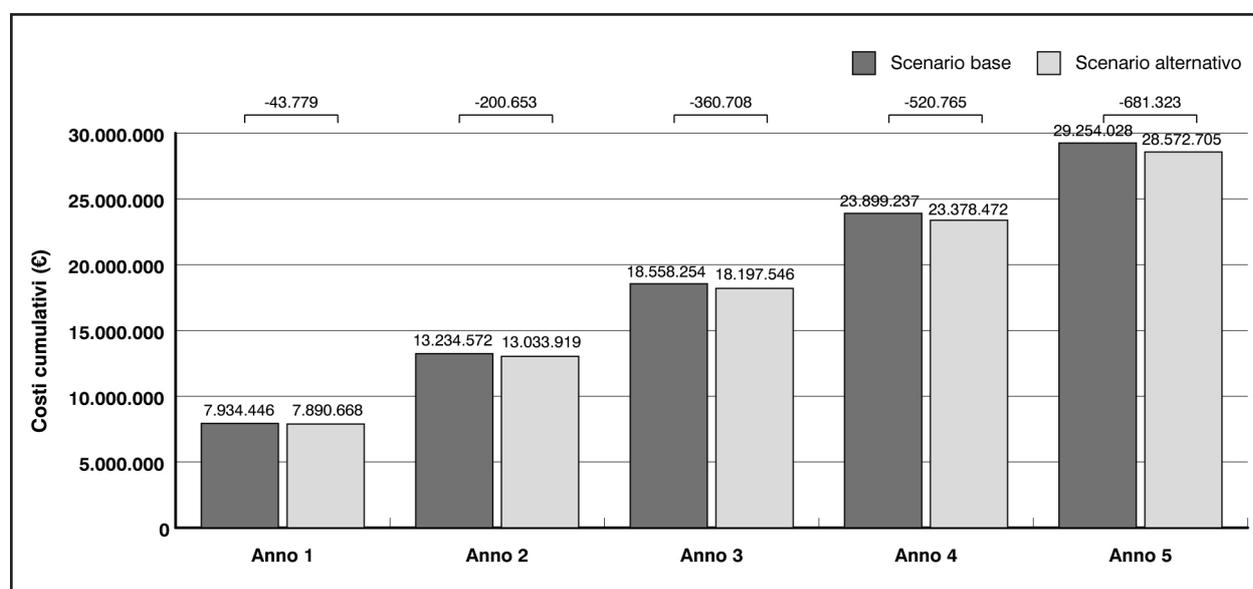


Figura 11. Risultati di costo cumulativi per scenario di analisi e impatto sul budget – Italia, anni 1-5, prospettiva sociale

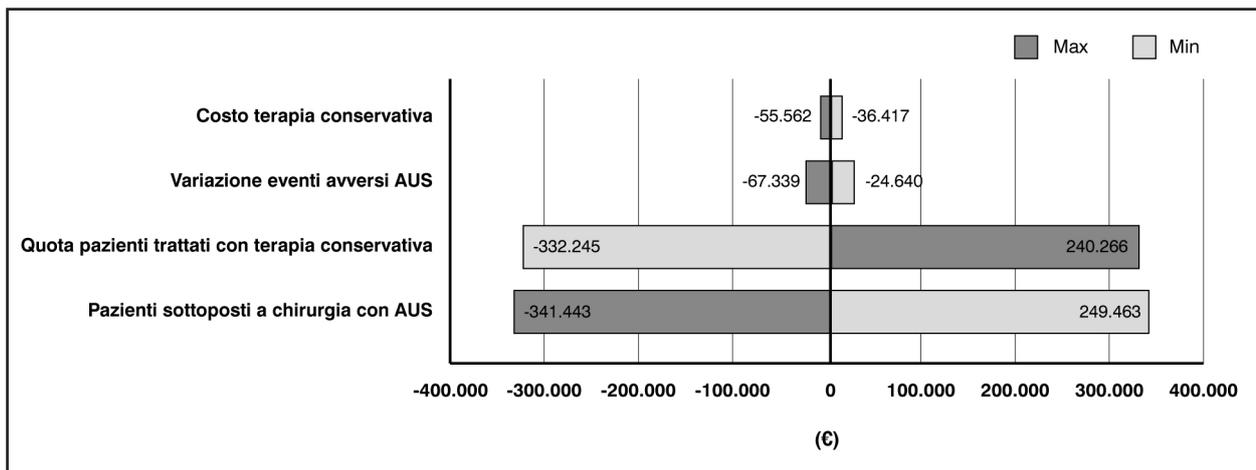


Figura 12. Analisi di sensibilità: tornado diagram (variazione parametri min-max). Risultati del modello di budget impact nella prospettiva SSN Italia

I risultati dell'analisi di sensibilità rappresentati nella Figura 12 mostrano come i principali parametri che impattano sulle stime di budget impact siano rappresentati dal numero di soggetti ad oggi trattati con terapia conservativa o sottoposti a trattamento chirurgico.

Infatti, nel caso in cui ad oggi vi sia un numero minore di pazienti in terapia conservativa rispetto a quanto simulato nel caso base (scenario min quota pazienti trattati con terapia conservativa 2,64% vs 3,3% nel caso base), il risultato di budget impact risulterebbe pari a un risparmio di oltre € 332 mila (riduzione di spesa pari a 6 volte la riduzione stimata nel caso base -€ 45.990 nella prospettiva SSN). Viceversa, qualora il numero di impianti effettuati ad oggi sia superiore (scenario max quota pazienti sottoposti a chirurgia con AUS pari a 34,2% vs 28,5% nel caso base), la riduzione di budget ottenuta dal SSN salirebbe a oltre 7 volte quella ottenuta nella simulazione di base del modello (-€ 341.443 vs -€ 45.990 nel caso base).

Infine, il costo della terapia conservativa e della valutazione di *safety* (prime due barre del tornado) sembrerebbero non avere un impatto rilevante sui risultati del modello.

ANALISI DI COSTO-UTILITÀ

L'analisi di costo-utilità (*Cost-Utility Analysis – CUA*) è un metodo di valutazione di progetti di investimento medico-sanitari. Si tratta di una particolare forma di analisi di costo-efficacia che utilizza il QALY (*Quality-Adjusted Life-Years*), una misura di incremento di aspettativa di vita media corretto per la qualità della stessa, per quantificare gli effetti derivanti dal trattamento o dall'assenza di trattamento di una patologia.

Il principale indicatore delle analisi di costo-utilità è sicuramente il rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER*). Tale indicatore rappresenta il costo incrementale necessario per ottenere una unità incrementale di efficacia con il trattamento in analisi rispetto alla terapia standard. Non esiste attualmente un valore di ICER che venga considerato accettabile a livello internazionale. Tuttavia, in Italia sono stati proposti dei valori di range di accettabilità che variano tra 20 e 40 mila euro. In questo lavoro, un valore di ICER al di sotto di € 25.000 per QALY guadagnato è stato, quindi, considerato costo-efficace.

Obiettivi dell'analisi di costo-utilità

Gli obiettivi di questa analisi sono stati quelli di:

- valutare il costo e l'efficacia di un percorso terapeutico che preveda uno schema di trattamento con i differenti *competitor* analizzati;
- combinare all'interno di un unico indicatore il rapporto incrementale di costo per unità di efficacia guadagnata (ICER) al fine di individuare l'alternativa maggiormente costo-efficace tra i differenti dispositivi analizzati.

In particolare, i valori di ICER sono stati calcolati seguendo due prospettive:

1. ICER: valutazione di costo-efficacia di ciascun dispositivo analizzato rispetto all'alternativa con minore efficacia rispetto a tutte le alternative considerate (terapia conservativa);
2. ICER vs *best alternative*: valutazione di costo-efficacia di ciascun dispositivo analizzato rispetto all'alternativa con efficacia strettamente inferiore. In particolar modo, si è confrontato prima ZSI 375® vs terapia conservativa, AMS 800™ SC rispetto a ZSI 375® e infine AMS 800™ DC vs AMS 800™ SC.

Metodi

Al fine di simulare differenti coorti di pazienti gestiti con i dispositivi in analisi, è stato sviluppato un modello di Markov in grado di simulare l'evoluzione della malattia di pazienti con incontinenza urinaria. Il modello è stato effettuato considerando un orizzonte temporale di 5 anni (60 mesi).

In particolare, il processo Markoviano si basa su tre stati di salute mutualmente esclusivi che rispecchiano l'evoluzione dei pazienti all'interno dello studio (Figura 13):

1. incontinenza (≥ 2 dispositivi per assorbenza al giorno);
2. continenza sociale (0-1 dispositivi per assorbenza al giorno);
3. continenza totale (0 dispositivi per assorbenza al giorno).

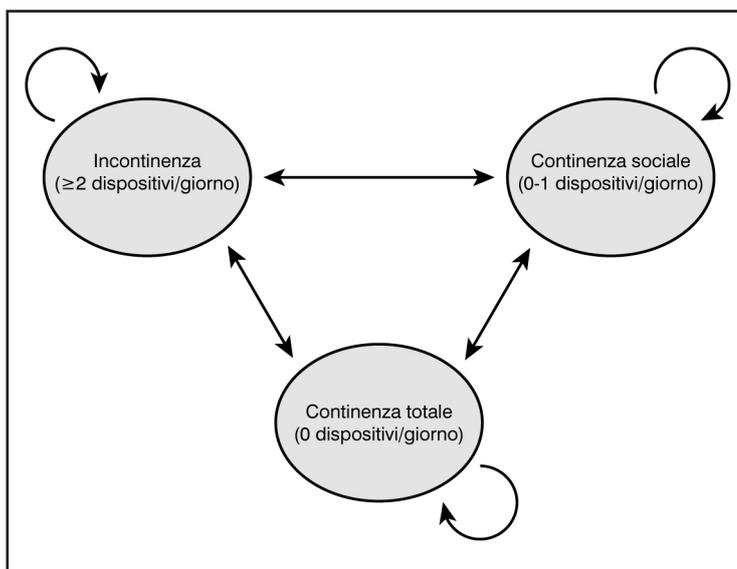


Figura 13. Schema del modello

Parametri epidemiologici

La Tabella XXXIII riporta i parametri di rischio considerati nell'analisi e derivati da quanto già fatto per il modello di budget impact.

Utilità

La Tabella XXXIV riporta l'impatto che l'incontinenza urinaria ha sulla qualità di vita di un paziente attraverso il QALY, un'unità di misura impiegata nell'analisi di costo-utilità, che combina la durata della vita con la qualità della stessa (QoL, *Quality of Life*).

In particolare, all'interno dello studio, vengono presi in considerazione lo studio di Lee e colleghi [52], in cui viene quantificato e dimostrato come la gravità dell'incontinenza abbia un impatto clinicamente significativo sulla qualità della vita dei pazienti, per poi essere associata ad aumento del costo settimanale del trattamento farmacologico per incontinenza, riduzione delle ore di lavoro e una maggiore interferenza con attività regolari. In tale studio, alla voce "incontinenza" viene associata un'utilità pari a 0,564, alla continenza totale lo

Parametri di rischio (%)	AMS 800™ SC	AMS 800™ DC	ZSI 375®
12 mesi			
Incontinenza	12,44	0,00	19,00
Continenza totale	61,24	71,95	26,00
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,32	28,05	55,00
24 mesi			
Incontinenza	13,89	0,00	22,00
Continenza totale	59,81	70,28	25,00
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,30	29,72	53,00
36 mesi			
Incontinenza	14,72	0,03	24,00
Continenza totale	59,00	69,31	24,00
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,28	30,66	52,00
48 mesi			
Incontinenza	15,31	0,72	25,00
Continenza totale	58,42	68,64	24,00
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,27	30,64	51,00
60 mesi			
Incontinenza	15,76	1,25	26,00
Continenza totale	57,92	68,12	24,00
Continenza sociale (0-1 pannoloni)	26,32	30,63	50,00

Tabella XXXIII. Probabilità di transizione per anno e dispositivo

0,746 e alla continenza sociale lo 0,689. L'altro studio preso in considerazione è stato quello di Currie e collaboratori [53], in cui, dopo la standardizzazione per altri potenziali fattori di confondimento, i sintomi urologici in particolare hanno ridotto l'utilità e il QoL nei pazienti colpiti, influenzando la vita dei pazienti stessi. A tal proposito, l'utilità associata è stata di 0,742 per l'incontinenza, 0,848 per la continenza totale e 0,784 per la continenza sociale.

Pertanto, essendoci differenti utilità per stato di salute nei due differenti studi considerati, ai fini dello studio e dell'analisi di costo-utilità effettuata successivamente, è stata considerata la media delle due utilità per singola voce.

Parametri di Costo

La Tabella XXXV riporta i parametri di costo considerati nel modello CUA.

Analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità dei risultati in funzione dei parametri che costituiscono il modello, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA*).

Tale analisi consiste nel far variare contemporaneamente tutti i parametri considerati nel modello secondo una determinata distribuzione di probabilità al fine di cogliere l'incertezza che caratterizza i parametri di interesse. La scelta della distribuzione probabilistica è stata attribuita applicando quanto generalmente riportato per lo sviluppo dei modelli probabilistici nelle valutazioni economiche, distinguendo tra parametri di costo (distribuzione gamma) e parametri epidemiologici (distribuzione beta) [52]. Sono state condotte 1.000 simulazioni Monte Carlo al fine di generare la curva di costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC*) per ciascuna strategia di intervento; tale curva esprime la probabilità di costo-efficacia di ciascuna strategia (rispetto alla terapia conservativa) in base alla disponibilità a pagare del SSN. È stato inoltre riportato il piano di costo-efficacia, il quale contiene tutti i valori di ICER generati dalle 1.000 simulazioni Monte Carlo effettuate.

Risultati deterministici nella prospettiva SSN

I risultati relativi ai pazienti con incontinenza urinaria post-prostatectomia radicale nella prospettiva SSN sono riportati nella Tabella XXXVI.

	Min	Max	Media
Incontinenza	0,564*	0,742 ^	0,653
Continenza totale	0,746*	0,848 ^	0,797
Continenza sociale (0-1 pannolone)	0,689*	0,784 ^	0,737

Tabella XXXIV. Impatto dell'incontinenza urinaria sulla qualità della vita

*Fonte: Lee, et al., 2015 [52]

^ Fonte: Currie, et al., 2006 [53]

	Incontinenza	Continenza sociale	Continenza totale
Costo SSN (€)	842,5	121,6	41,3
Costo SSN + paziente (€)	1.849,92	121,6	41,3

Tabella XXXV. Stima delle voci di costo considerate ai fini dell'analisi

Dall'analisi è emerso come, rispetto alla terapia conservativa, AMS 800™ DC rappresenti l'alternativa maggiormente costo-efficace, con un valore di ICER pari a € 12.893. Guardando ai valori di ICER stimati rispetto all'alternativa con efficacia strettamente inferiore, quindi confrontando ZSI 375® con la terapia conservativa, AMS 800™ SC con ZSI 375® e AMS 800™ DC con AMS 800™ SC, AMS 800™ SC è risultato essere dominante rispetto a ZSI 375®, ossia più efficace e meno costoso.

Proiettando le stime di ICER ottenute rispetto alla terapia conservativa sul piano

Anno 5	Costi SSN	QALY	Costo incrementale (vs terapia conservativa)	QALY incrementali (vs terapia conservativa)	ICER SSN vs terapia conservativa	Costo incrementale (vs worst alternative)	QALY incrementali (vs worst alternative)	ICER best alternative
Terapia conservativa	€ 421.260	326,50						
ZSI 375®	€ 1.825.062	366,00	€ 1.403.802	39,50	€ 35.535	€ 1.403.802	39,50	€ 35.535
AMS 800™ SC	€ 1.151.036	380,16	€ 729.776	53,66	€ 13.601	-€ 674.025	14,15	Dominante vs ZSI 375®
AMS 800™ DC	€ 1.218.826	388,36	€ 797.566	61,86	€ 12.893	€ 67.790	8,21	€ 8.260

Tabella XXXVI. Costo-efficacia nella prospettiva SSN

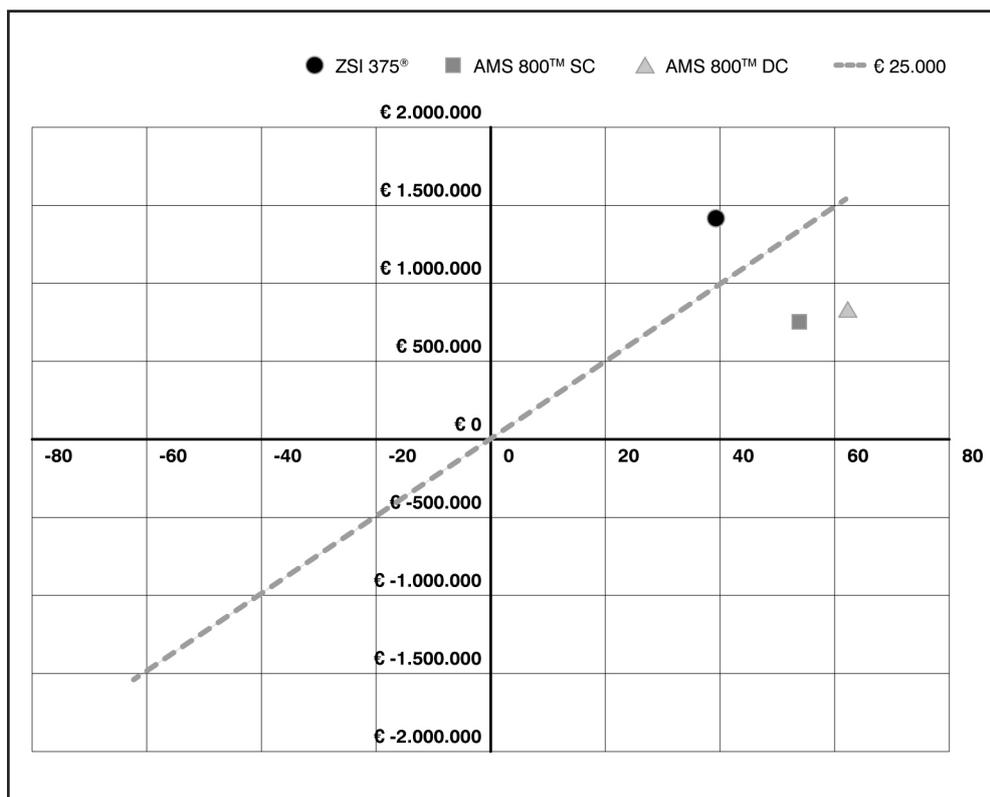


Figura 14. Piano di costo-efficacia con disponibilità a pagare di € 25.000 per QALY guadagnato nella prospettiva SSN

di costo-efficacia (Figura 14), si evince come l'ICER di AMS 800™ DC e SC risultino al di sotto della *Willingness to Pay (WTP)* o disponibilità a pagare, fissata nel nostro caso a € 25.000 per QALY guadagnato (linea tratteggiata).

Risultati nella prospettiva SSN + paziente

I risultati relativi ai pazienti con incontinenza urinaria post-prostatectomia radicale nella prospettiva SSN + paziente vengono riportati nella Tabella XXXVII.

Dall'analisi effettuata è emerso come, rispetto alla terapia conservativa, AMS 800™ (SC e DC) risulti essere dominante. Confrontando invece i diversi dispositivi tra loro, AMS 800™ SC è risultato di nuovo dominante rispetto a ZSI 375®, mentre AMS 800™ DC è risultato dominante rispetto ad AMS 800™ SC.

Proiettando le stime di ICER ottenute rispetto alla terapia conservativa sul piano di costo-efficacia (Figura 15), si evince come l'ICER calcolato per ZSI 375® risulti al di sotto della WTP di € 25.000 per QALY guadagnato (linea tratteggiata), mentre gli ICER relativi ad AMS 800™ sia SC che DC si collocano entrambi nel IV quadrante, quindi nell'area del piano in cui l'alternativa risulta essere meno costosa e più efficace.

Anno 5	Costi SSN + paziente	QALY	Costo incrementale (vs terapia conservativa)	QALY incrementali (vs terapia conservativa)	ICER SSN vs terapia conservativa	Costo incrementale (vs worst alternative)	QALY incrementali (vs worst alternative)	ICER best alternative
Terapia conservativa	€ 421.260	326,50						
ZSI 375®	€ 1.825.062	366,00	€ 693.442	39,50	€ 17.553	€ 693.442	39,50	€ 17.553
AMS 800™ SC	€ 1.151.036	380,16	-€ 61.676	53,66	Dominante	-€ 755.118	14,15	Dominante vs ZSI 375®
AMS 800™ DC	€ 1.218.826	388,36	-€ 106.134	61,86	Dominante	-€ 44.458	8,21	Dominante vs AMS 800™ SC

Tabella XXXVII. Costo-efficacia nella prospettiva SSN + paziente

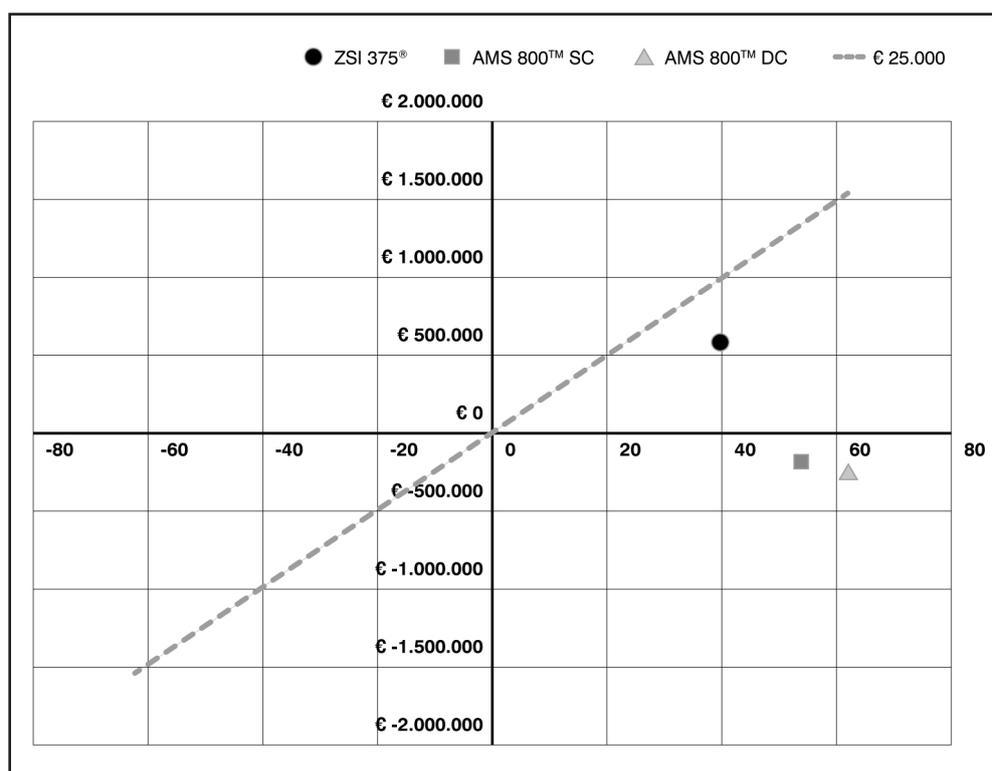


Figura 15. Piano di costo-efficacia con disponibilità a pagare di € 25.000 per QALY guadagnato nella prospettiva SSN + paziente

Risultati nella prospettiva sociale

I risultati relativi ai pazienti con incontinenza urinaria post-prostatectomia radicale nella prospettiva sociale sono riportati nella Tabella XXXVIII.

In questo caso l'ICER risulta essere dominante per tutte le alternative considerate, sia nel confronto con la terapia conservativa, sia nel confronto con l'alternativa peggiore in termini di costo-efficacia.

Proiettando le stime di ICER ottenute rispetto alla terapia conservativa sul piano di costo-efficacia (Figura 16), è possibile notare come tali stime risultino essere nel IV quadrante, quindi nell'area del piano in cui l'alternativa risulta essere meno costosa e più efficace.

Risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica

Le curve di accettabilità di costo-efficacia ottenute mediante 1.000 simulazioni Monte Carlo e riportate nella Figura 17 mostrano come AMS 800™ DC risulti avere una maggiore probabilità di costo-efficacia rispetto alle altre strategie considerate nell'analisi; infatti, con una disponibilità a pagare per QALY guadagnato di € 25.000, la probabilità di costo-efficacia di AMS 800™ DC rispetto alla terapia conservativa è risultata pari a circa il 57%, mentre le

Anno 5	Costi sociali	QALY	Costo incrementale (vs terapia conservativa)	QALY incrementali (vs terapia conservativa)	ICER SSN vs terapia conservativa	Costo incrementale (vs worst alternative)	QALY incrementali (vs worst alternative)	ICER best alternative
Terapia conservativa	€ 3.286.220	326,50						
ZSI 375®	€ 2.562.097	366,00	-€ 724,123	39,50	Dominante	-€ 724.123	39,50	Dominante vs terapia conservativa
AMS 800™ SC	€ 1.600.987	380,16	-€ 1,685,233	53,66	Dominante	-€ 961.109	14,15	Dominante vs ZSI 375®
AMS 800™ DC	€ 1.323.533	388,36	-€ 1,962,687	61,86	Dominante	-€ 277.454	8,21	Dominante vs AMS 800™ SC

Tabella XXXVIII. Costo-efficacia nella prospettiva sociale

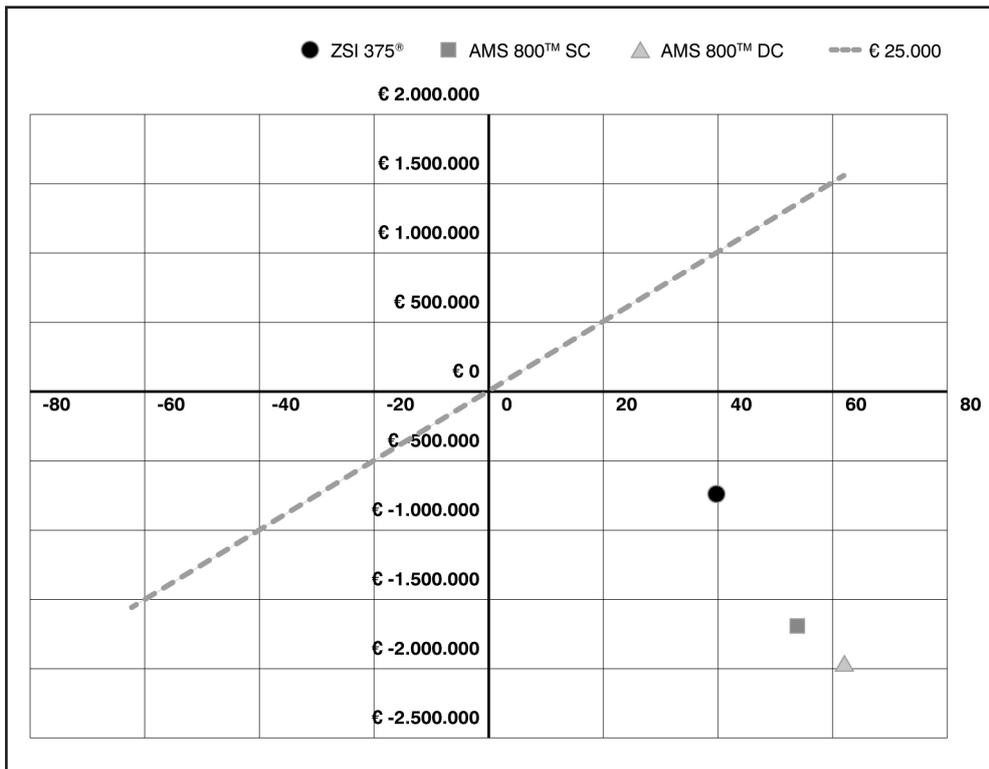


Figura 16. Piano di costo-efficacia con disponibilità a pagare di € 25.000 per QALY guadagnato nella prospettiva sociale

probabilità di costo-efficacia di AMS 800TM SC e di ZSI 375[®] rispetto alla terapia conservativa sono risultate rispettivamente pari a circa il 50% e il 5%.

Il piano di costo-efficacia riportato nella Figura 18 mostra tutte le combinazioni dei differenziali di QALY (asse delle ascisse) e costi (asse delle ordinate) che è stato possibile ottenere mediante la conduzione di 1.000 simulazioni Monte Carlo.

Il piano di costo-efficacia conferma come AMS 800TM DC rappresenti l'alternativa maggiormente costo-efficace in quanto nel 57% delle simulazioni i valori di ICER sono risultati al di sotto della disponibilità a pagare fissata a € 25.000 (retta tratteggiata).

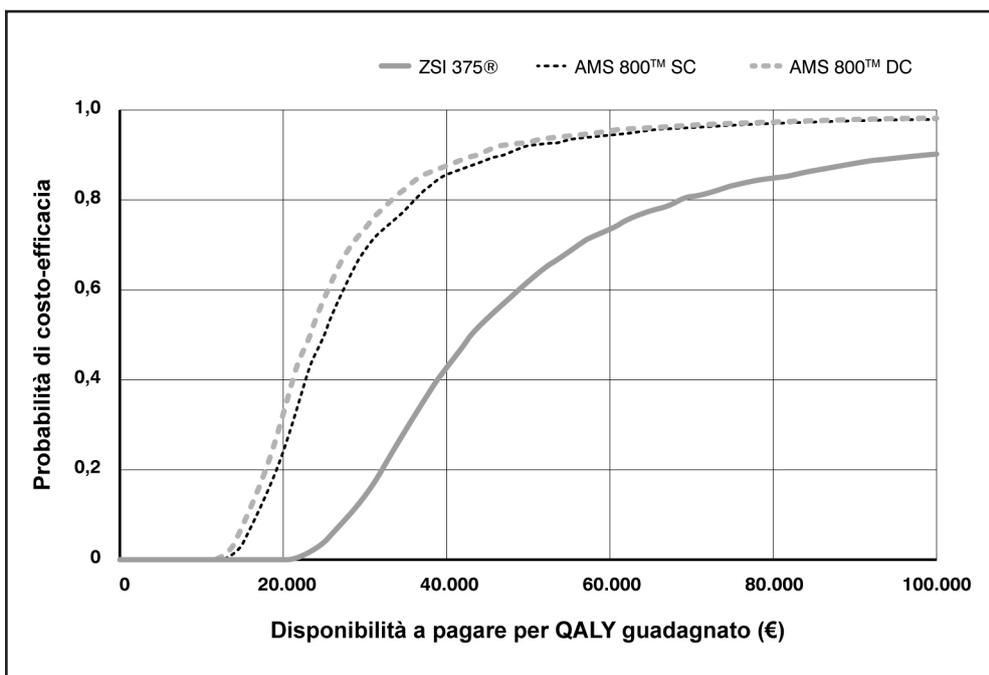


Figura 17. Cost-Effectiveness Acceptability Curve – CEAC

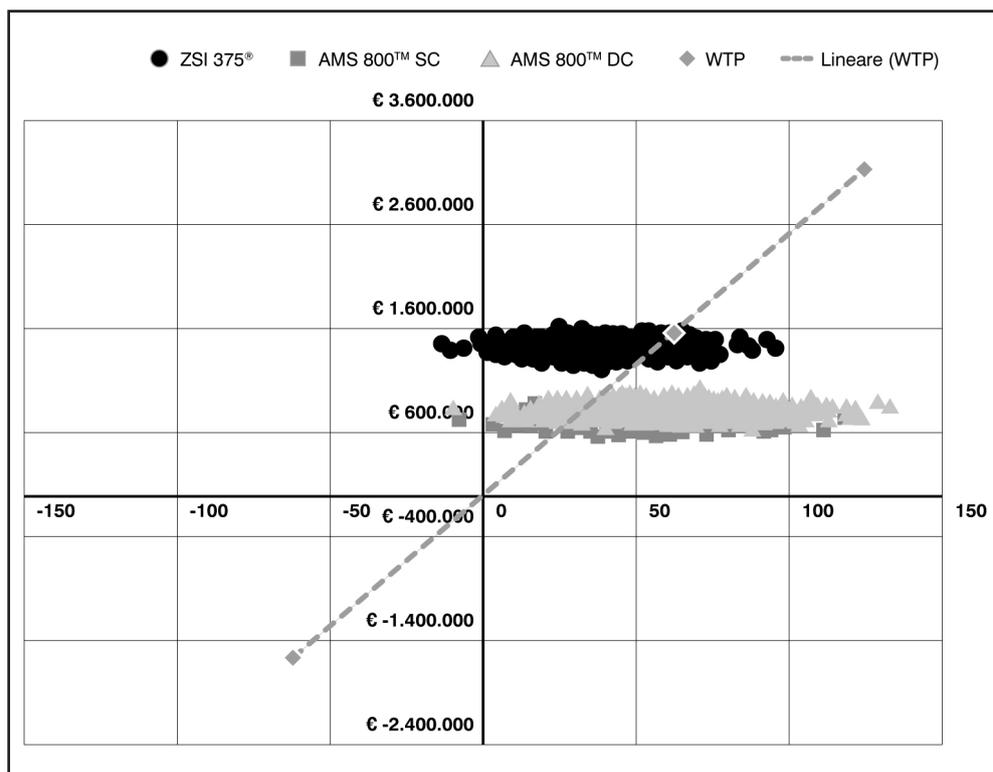


Figura 18. Piano di costo-efficacia con tutte le combinazioni di differenziali di QALY e di costi
WTP = Willingness to Pay

Analisi di sensibilità sul prezzo del dispositivo

Di seguito viene riportata una specifica analisi di sensibilità sul prezzo del dispositivo. L'analisi si basa sull'assunto che un numero crescente di dispositivi acquistati da parte del SSN potrebbe garantire una scontistica sul costo di AMS 800™ SC o DC.

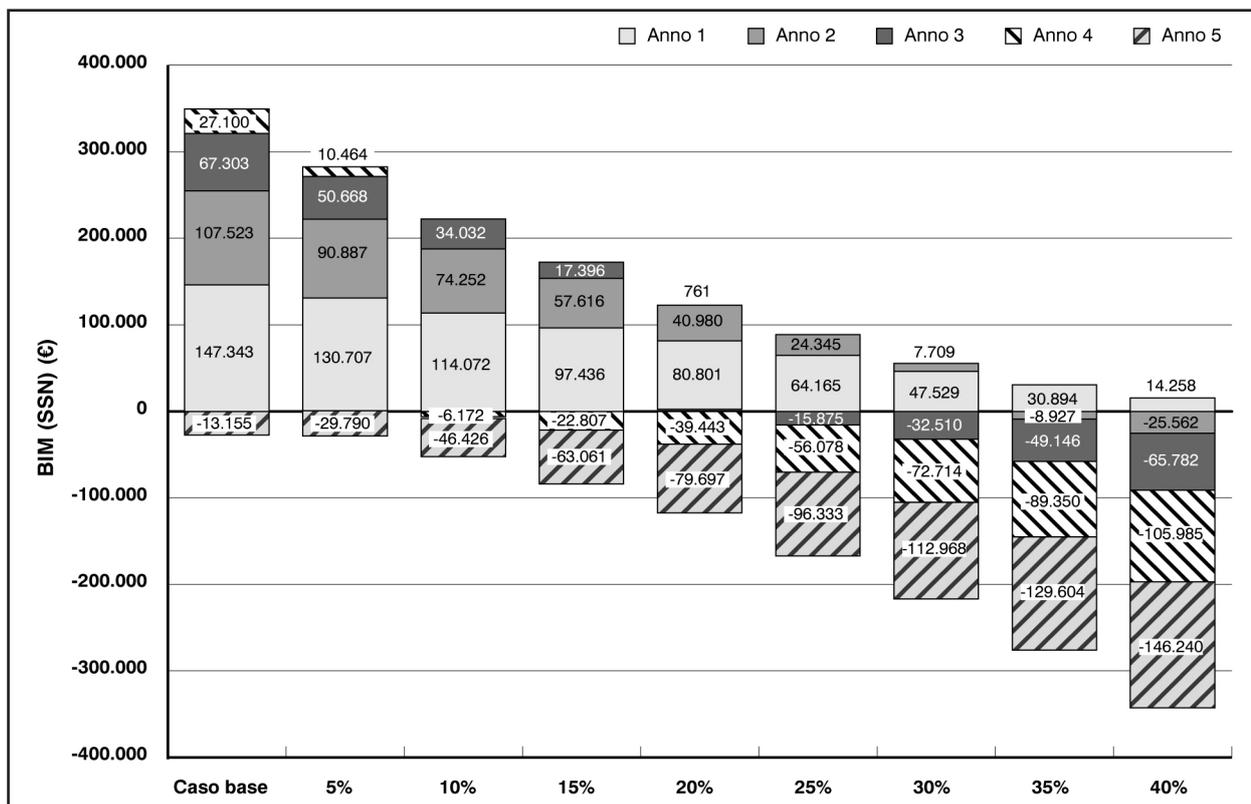


Figura 19. Risultati di budget impact e ipotesi di sconto del dispositivo AMS 800™

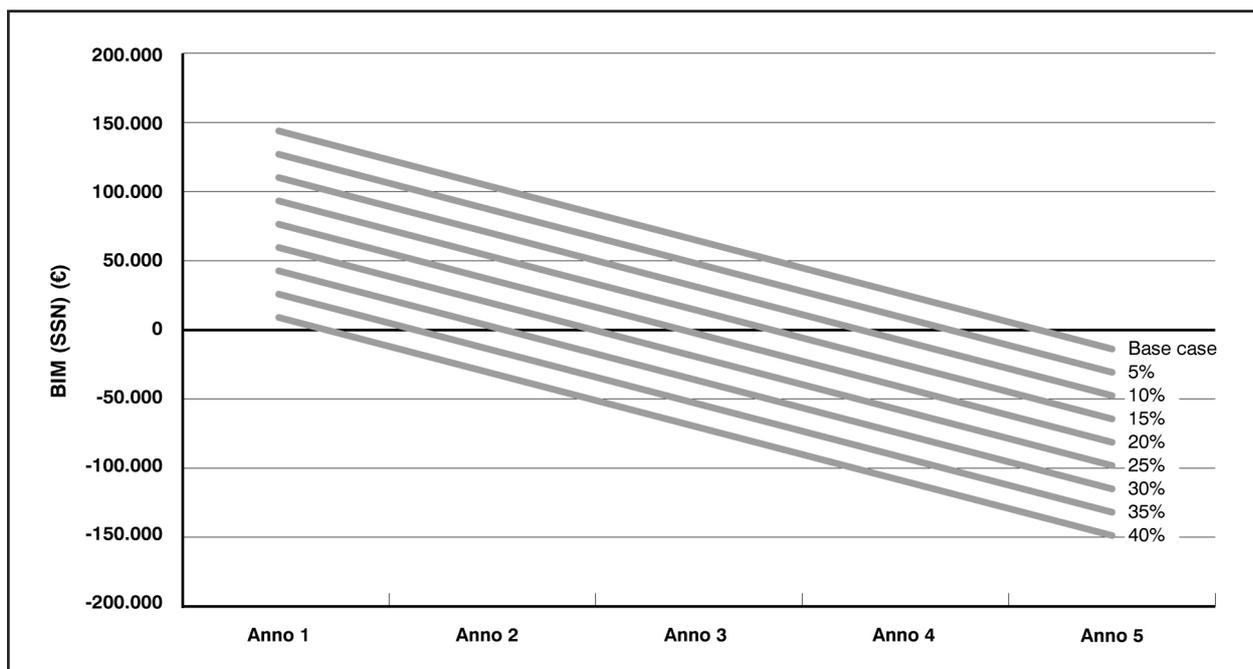


Figura 20. Analisi di break-even per scenario di sconto e anno di raggiungimento (AMS 800™)

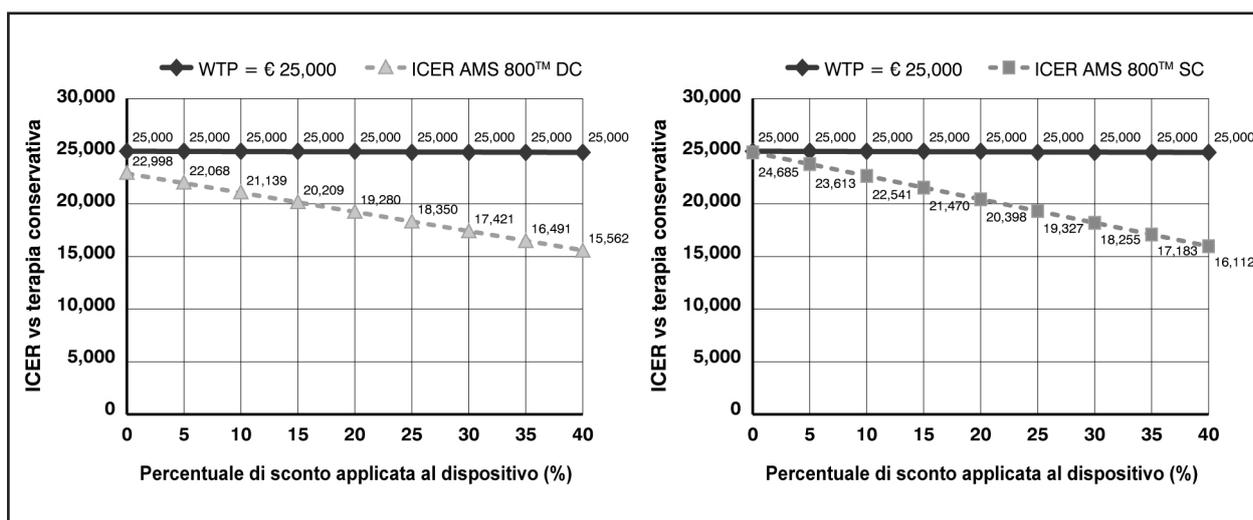


Figura 21. Risultati di ICER con ipotesi di sconto sul dispositivo

I risultati dell'analisi di sensibilità vengono riportati per la sola prospettiva del SSN, assumendo che i medesimi miglioramenti si riscontrino proporzionalmente anche nelle altre prospettive.

Le Figure 19 e 20 mostrano i risultati di budget impact per anno considerando le differenti scostistiche proposte per i due dispositivi in analisi.

Il grafico mostra che nel caso base e nella prospettiva SSN (soli costi diretti sanitari) non si riesce a raggiungere il pareggio di spesa (asse orizzontale del grafico) in nessuno degli anni simulati. Tuttavia, ipotizzando uno sconto del 15%, lo scenario con un utilizzo incrementato di AMS 800™ garantirebbe una riduzione di spesa all'anno 4. Con una riduzione di prezzo del 35%, il budget impact raggiungerebbe una riduzione di spesa anche al secondo anno. Nella prospettiva sociale i risultati rimangono positivi in tutti gli scenari e in tutti gli anni simulati.

Infine, la medesima simulazione è stata effettuata per il valore di ICER per QALY guadagnato di AMS 800™ SC e DC vs terapia conservativa nella prospettiva SSN (Figura 21).

L'analisi mostra che il valore di ICER potrebbe variare tra un massimo di poco più di € 22.000 e 24.000 con uno sconto del 5% a un minimo di circa € 15.500 e 16.000 con uno sconto del 40% rispettivamente per AMS 800™ DC e SC. In tutti i casi analizzati, comunque, il costo incrementale per QALY guadagnato è al di sotto di € 25.000.



Impatto etico e sociale

A cura di Federazione Associazioni Incontinenti e Stomizzati (FAIS) Onlus

FAIS Onlus è un'Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale che raggruppa le associazioni regionali di volontariato a favore delle persone incontinenti e stomizzate, costituitasi nel 2002 a Rimini.

Dal 2009 la FAIS Onlus è membro ufficiale del Coordinamento nazionale delle Associazioni dei Malati Cronici (CnAMC) di Cittadinanzattiva.

IMPATTO ETICO DELLA TECNOLOGIA

Uno degli obiettivi principali di FAIS è quello di garantire i diritti alle cure a tutte le persone incontinenti e stomizzate: ciò deve essere declinato in condizioni soggettive e ambientali.

Tra le variabili in gioco per il paziente, c'è l'età, che, unitamente al bisogno di autonomia, probabilmente influisce sull'accettazione dell'introduzione di dispositivi tecnologici. Il contesto culturale e la disponibilità di una corretta informazione sono altre variabili in gioco. Inoltre, assume grande rilevanza la facilità di accesso non solo nella fase di introduzione dei dispositivi a contenuto tecnologico, ma anche nelle fasi successive di controllo. Uno sguardo alla situazione dell'offerta sanitaria nazionale, largamente disomogenea, impone una riflessione sulle opportunità/criticità e le disuguaglianze che tale situazione potrebbe determinare.

L'implementazione e l'uso della tecnologia influenzano la capacità del paziente e la possibilità di essere autonomo: quando la tecnologia risponde al bisogno del paziente, sicuramente offre una maggiore opportunità di vivere con dignità la propria condizione.

È da augurarsi che la tecnologia sia fra le prestazioni offerte dal SSN uniformemente su tutto il territorio nazionale, altrimenti alla malattia e al disagio sociale si accompagnerà anche quello economico.

La salute è un bene incommensurabile e dovrebbe essere tutelata non solo come diritto del singolo, ma nell'interesse dell'intera collettività, così come stabilisce l'art. 32 della Costituzione.

Il modo in cui una tecnologia è usata determina l'ambito dei problemi etici associati a quella tecnologia. Se una tecnologia è usata in un modo o uno scenario diverso, è probabile che l'ambito dei problemi etici associati a essa possa variare. Le conseguenze di una valutazione di una tecnologia sono legate essenzialmente al raggiungimento dell'equilibrio tra beneficio (positivo) e non maleficio (non fa male). L'utilizzo di tecnologie che non forniscono alcun beneficio sarebbe in contrasto con il principio di beneficio. I report HTA possono individuare situazioni in cui l'uso o il mancato uso di una tecnologia può essere in conflitto con il principio di giustizia e fornire suggerimenti appropriati per il suo uso. Gli stessi principi che sono rilevanti per la ricerca sugli esseri umani sono rilevanti anche per l'uso della tecnologia.

IMPATTO SOCIALE DELLA TECNOLOGIA

Dal punto di vista dei pazienti, ci si aspetta dall'introduzione della tecnologia che avvengano dei cambiamenti diretti a migliorare lo stato di salute, la propria autonomia, il disagio relazionale e altri aspetti analoghi.

In particolare, i pazienti percepiscono positivamente la tecnologia in esame se essa raggiunge gli obiettivi attesi in termini di sicurezza ed efficacia. Inoltre è auspicato che l'accesso alla tecnologia sia universale e uniforme su tutto il territorio nazionale.

Sarebbe opportuno educare il personale sanitario all'uso di modalità comunicazionali appropriate al fine di informare il paziente e i familiari/caregiver sulle scelte terapeutiche disponibili e consigliate.

Il consenso informato dovrebbe contenere una completa informazione e non solo, come spesso accade, essere affidato a un foglio prestampato firmato distrattamente.

Inoltre, sarebbero certamente a beneficio del paziente il lancio di campagne di informazione e sensibilizzazione rivolte alla cittadinanza nel suo insieme.

Il trasferimento di informazioni non è garanzia di comunicazione: l'informazione, infatti, è lo strumento necessario, ma non sufficiente, nella comunicazione. Il linguaggio tecnico è generalmente una "lingua straniera" per il paziente e, se a ciò si aggiunge che la sua emotività è molto elevata, si comprende come in certi frangenti la sua capacità di comprendere correttamente i termini della discussione diminuisca drasticamente.

Pertanto, per consentire al paziente una comprensione piena di quanto esposto dagli operatori sanitari e per ottimizzare i processi di aderenza terapeutica e assumere quindi un ruolo attivo, è fondamentale saper gestire e utilizzare il linguaggio tecnico o, qualora ciò non sia possibile, accompagnarlo con spiegazioni semplici e chiare, accertandosi poi che sia stato compreso il messaggio.

Le modalità comunicativa più costruttive per il paziente possono essere così richiamate:

- comunicare con il paziente in maniera efficace al fine di instaurare un rapporto di fiducia;
- stimolare nel paziente un approccio attivo con la trasmissione di informazioni chiare, complete e comprensibili;
- mostrare sempre empatia e, dove necessario, richiedere un supporto psicologico per evitare casi di depressione o di auto-isolamento;
- fissare incontri e controlli periodici per verificare la comprensione del trattamento e l'aderenza allo stesso;
- promuovere e incentivare l'aiuto di familiari e/o volontari, medici, infermieri, farmacisti e altre figure di supporto;
- adottare strumenti di automonitoraggio e autogestione da parte del paziente stesso.

Authors contributions

Study design: FSM; model design: FSM; model development: FSM, DR, AM; article writing: FSM, DR, AM; final revision: FSM; scientific coordination: FSM; data collection: DR

Funding

Boston Scientific Corporation funded the research and the analysis.

Conflicts of interests

The authors declare they have no further competing interests in addition to the funding for the analysis provided by Boston Scientific Corporation.



Bibliografia

1. Gacci M, De Nunzio C, Sakalis V, Rieken M, Cornu JN, Gravas S. Latest Evidence on Post-Prostatectomy Urinary Incontinence. *J Clin Med*. 2023;12(3):1190; <https://doi.org/10.3390/jcm12031190>
2. Cheng MC, Liu SP, Chuang YC, Hsu KCP, Chow PM. Prevalence and impacts of male urinary incontinence on quality of life, mental health, work limitation, and health care seeking in China, Taiwan, and South Korea (LUTS Asia): Results from a cross-sectional, population-based study. *Investig Clin Urol*. 2022;63(1):71-82; <https://doi.org/10.4111/icu.20210259>
3. Broome BAS. The impact of urinary incontinence on self-efficacy and quality of life. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:35; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-35>
4. Ministero della Salute. *Istituzione Tavolo Tecnico Sull'incontinenza*. Vol DECRETO del Ministero della Salute n. 25078.; 2022. Accessed March 8, 2023. <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=87813&parte=1%20&serie=null>
5. Regione del Veneto. *Linee Di Indirizzo Regionali per l'utilizzo Di Sfinteri Urinari Artificiali, Sling e Neurostimolatori Sacrali Nell'incontinenza Urinaria e Fecale*.; 2016. Accessed March 8, 2023. <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/tavolo-tecnico-della-continenza-ttc>
6. Ministero della Salute. Rapporto SDO 2016. Published 2016. Accessed November 12, 2021. https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=5147&area=ricoveriOspedalieri&menu=vuoto
7. De Rose AF. "Speriamo che nel 2020 si possa curare l'incontinenza urinaria maschile anche in Liguria" | clicMedicina - Giornale medico on line. Published December 25, 2019. Accessed March 9, 2023. <https://www.clicmedicina.it/speriamo-2020-si-possa-curare-incontinenza-urinaria-maschile-anche-liguria/>
8. Wolski Z, Tworkiewicz M, Szabela-Polak A. Psychological aspect of qualification to implant an artificial urethral sphincter AMS 800. *Cent European J Urol*. 2012;65(1):21-23; <https://doi.org/10.5173/ceju.2012.01.art6>
9. EUnetHTA. Methodology Guidelines. Published January 19, 2018. Accessed March 8, 2023. <https://www.eunetha.eu/methodology-guidelines/>
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097; <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
11. International Continence Society. ICS Glossary. ICS. Accessed March 8, 2023. <https://www.ics.org/glossary/symptom/urinaryincontinence>
12. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Autonomic Regulation of the Bladder. *Neuroscience 2nd edition*. Published online 2001. Accessed March 8, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10886/>
13. Hobbs KT, Krischak M, Tejwani R, Purves JT, Wiener JS, Routh JC. The Importance of Early Diagnosis and Management of Pediatric Neurogenic Bladder Dysfunction. *Res Rep Urol*. 2021;13:647-657; <https://doi.org/10.2147/RRU.S259307>
14. NHS. Urinary incontinence - Causes. nhs.uk. Published October 23, 2017. Accessed March 8, 2023. <https://www.nhs.uk/conditions/urinary-incontinence/causes/>
15. Sacco E, Bientinesi R, Gandi C. Objectively improving appropriateness of pads prescription to patients with urinary incontinence: a pad test-based study. Accessed March 8, 2023.

<https://www.ics.org/Abstracts/Publish/326/000573.pdf>

16. Federazione Italiana Incontinenti. Libro Bianco sull'incontinenza urinaria. Published 2012. Accessed November 12, 2021. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5819146.pdf>
17. Fondazione italiana continenza. Fondazione italiana continenza: da 15 anni una voce contro il silenzio. Non solo costi e numeri ma persone e sostenibilità. Accessed March 8, 2023. <https://www.fondazioneitalianacontinenza.it/comunicati-e-cartelle-stampa/vacanze-a-prova-di-incontinenza/>
18. Agenas. Programma Nazionale Esiti 2017. Published 2017. Accessed July 29, 2021. <https://www.agenas.gov.it/comunicazione/primo-piano/1149-edizione-2017-programma-nazionale-esiti-2017>
19. Azal W, Capibaribe DM, Dal Col LSB, Andrade DL, Moretti TBC, Reis LO. Incontinence after laparoscopic radical prostatectomy: a reverse systematic review. *Int Braz J Urol.* 2022;48(3):389-396; <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0632>
20. Bresolin A, Garibaldi E, Faiella A, et al. Predictors of 2-Year Incidence of Patient-Reported Urinary Incontinence After Post-prostatectomy Radiotherapy: Evidence of Dose and Fractionation Effects. *Frontiers in Oncology.* 2020;10. Accessed March 8, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.01207>
21. Rosenbaum CM, Fisch M, Vetterlein MW. Contemporary Management of Vesico-Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy. *Front Surg.* 2020;7:587271; <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.587271>
22. European Association of Urology. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. Published 2018. Accessed August 5, 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2018-large-text.pdf>
23. Boston Scientific Corporation. AMS 800TM. Sistema di controllo urinario per pazienti maschi, femmine e pediatrici. Manuale per la sala operatoria. Published 2019. Accessed March 9, 2023. https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/eu/current-rev-it/92116967-18B_AMS_800_ORM_it_S.pdf
24. Zephyr Surgical Implants. ZSI 375 artificial urinary sphincter. Accessed March 9, 2023. <https://www.zsimplants.ch/en/products-en/incontinence/zsi-375-en>
25. Kretschmer A, Hüscher T, Thomsen F, et al. Efficacy and safety of the ZSI375 artificial urinary sphincter for male stress urinary incontinence: lessons learned. *World J Urol.* 2016;34(10):1457-1463; <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1787-5>
26. Boston Scientific Corporation. AMS 800TM Urinary Control System for Male Patients. Instructions for use. Published 2017. Accessed March 9, 2023. https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/1004681_A_AMS_800_Male_US_DFU_en_s.pdf
27. Hübner NA, Ameli G, Rutkowski M, Hübner WA. Cost effectiveness of different surgical treatment options for post-prostatectomy incontinence with a minimum follow-up of three years, a single center analysis. *ics.org.* Published online September 13, 2016. Accessed March 15, 2022. <https://www.ics.org/2016/abstract/822>
28. O'Connor RC, Gerber GS, Avila D, Chen AA, Bales GT. Comparison of outcomes after single or DOUBLE-CUFF artificial urinary sphincter insertion. *Urology.* 2003;62(4):723-726; [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00572-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00572-7)
29. Collado Serra A, Domínguez-Escrig J, Gómez-Ferrer Á, Batista Miranda E, Rubio-Briones J, Solsona Narbón E. Prospective follow-up study of artificial urinary sphincter placement preserving the bulbospongiosus muscle. *Neurourol Urodynam.* 2016;36(5):1387-1394; <https://doi.org/10.1002/nau.23119>
30. Zhang F, Liao L. Artificial urinary sphincter implantation: an important component of complex surgery for urinary tract reconstruction in patients with refractory urinary incontinence. *BMC Urol.* 2018;18(1):3; <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0314-y>
31. Ahyai SA, Ludwig TA, Dahlem R, et al. Outcomes of single- vs double-cuff artificial urinary sphincter insertion in low- and high-risk profile male patients with severe stress urinary incontinence. *BJU Int.* 2016;118(4):625-632; <https://doi.org/10.1111/bju.13449>

32. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, Faerber GJ, McGuire EJ, Latini JM. Long-Term Durability and Functional Outcomes Among Patients With Artificial Urinary Sphincters: A 10-Year Retrospective Review From the University of Michigan. *Journal of Urology*. 2008;179(5):1912-1916; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.01.048>
33. Carvajal Obando A, Gavira Gil F, Gutiérrez Martínez Á, Echeverry Molina LF, Castaño Botero JC. Efficacy of the Artificial Urinary Sphincter ZSI 375 for Treatment of Post-Radical Prostatectomy Incontinence in Patients with Intrinsic Sphincter Deficiency: A Preliminary Study. *European Medical Journal*. Published online June 1, 2017. Accessed March 16, 2022. <https://www.emjreviews.com/urology/article/efficacy-of-the-artificial-urinary-sphincter-zsi-375-for-treatment-of-post-radical-prostatectomy-incontinence-in-patients-with-intrinsic-sphincter-deficiency-a-preliminary-study/>
34. Staerman F, G-Llorens C, Leon P, Leclerc Y. ZSI 375 artificial urinary sphincter for male urinary incontinence: a preliminary study: *ZSI 375 AUS: PRELIMINARY STUDY. BJU International*. 2012;111(4b):E202-E206; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11468.x>
35. Ostrowski I, Blewniewski M, Neugart F, et al. Multicentre Experience with ZSI 375 Artificial Urinary Sphincter for the Treatment of Stress Urinary Incontinence in Men. *Urologia*. 2017;84(3):148-152; <https://doi.org/10.5301/uj.5000246>
36. Llorens C, Pottet T. Urinary Artificial Sphincter ZSI 375 for Treatment of Stress Urinary Incontinence in Men: 5 and 7 Years Follow-Up Report. *Urologia*. 2017;84(4):263-266; <https://doi.org/10.5301/uj.5000243>
37. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 Years of Experience With Artificial Urinary Sphincter Implantation at Baylor College of Medicine. *Journal of Urology*. 2007;177(3):1021-1025; <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.062>
38. Arai Y, Takei M, Nonomura K, et al. Current use of the artificial urinary sphincter and its long-term durability: A nationwide survey in Japan: Artificial urinary sphincter in Japan. *International Journal of Urology*. 2009;16(1):101-104; <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2008.02176.x>
39. Raj GV, Peterson AC, Toh KL, Webster GD. Outcomes Following Revisions and Secondary Implantation of the Artificial Urinary Sphincter. *Journal of Urology*. 2005;173(4):1242-1245; <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152315.91444.d0>
40. O'Connor RC, Nanigian DK, Patel BN, Guralnick ML, Ellison LM, Stone AR. Artificial Urinary Sphincter Placement in Elderly Men. *Urology*. 2007;69(1):126-128; <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.021>
41. Montague DK, Angermeier KW, Paolone DR. Long-Term Continence and Patient Satisfaction After Artificial Sphincter Implantation for Urinary Incontinence After Prostatectomy: *The Journal of Urology*. Published online August 2001:547-549; <https://doi.org/10.1097/00005392-200108000-00031>
42. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, deVere White RW, Stone AR. Post-Prostatectomy incontinence and the Artificial Urinary Sphincter: A Long-Term Study of Patient Satisfaction and Criteria for Success. *Journal of Urology*. 1996;156(6):1975-1980; [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65408-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65408-9)
43. Sellers CL, Morey AF, Jones LA. Cost and time benefits of dual implantation of inflatable penile and artificial urinary sphincter prosthetics by single incision. *Urology*. 2005;65(5):852-853; <https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.11.017>
44. Constable L, Cotterill N, Cooper D, et al. Male synthetic sling versus artificial urinary sphincter trial for men with urodynamic stress incontinence after prostate surgery (MA-STER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):131; <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2501-2>
45. Ministero della Salute. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. (13A00528). *Gazzetta Ufficiale*. 2013;23(Suppl. Ordinario n. 8, 2012). Accessed August 2, 2021. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2013/01/28/23/so/8/sg/pdf>
46. Mennini F, Pisanti P, Terzoni S, et al. Analisi di Budget Impact su modelli di acquisto e gestione degli ausili per l'incontinenza urinaria a confronto. *Global & Regional Health Technology*

- Assessment*. 2018;2018:228424031875942; <https://doi.org/10.1177/2284240318759426>
47. Farmadati Italia. Farmadati Italia - Banca Dati del Farmaco, Parafarmaco e Dispositivo Medico. Published 2018. Accessed March 3, 2023. <https://www.farmadati.it/>
 48. Ministero dell'Economia e delle Finanze. Libro verde sulla spesa pubblica. Published September 6, 2007. Accessed August 2, 2021. https://www.mef.gov.it/ministero/commissioni/ctfp/documenti/Libro_verde_spesa_pubblica.pdf
 49. Rossi D, Marcellusi A, D'Ambrosio F, Mennini FS. PMD163 - HTA of Artificial Urinary Sphincter (AUS) for the Treatment of Severe Male Post-Prostatectomy Incontinence in Italy. *Value in Health*. 2018;21:S271; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.1612>
 50. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*. 2014;17(1):5-14; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
 51. Istituto Nazionale di Previdenza Sociale. Bilancio sociale 2015. Sito ufficiale di INPS (Istituto Nazionale Previdenza Sociale). Published 2017. Accessed March 6, 2023. <https://www.inps.it/it/dati-e-bilanci/rendiconto-e-bilancio-sociale/bilancio-sociale-2015.html>
 52. Lee KS, Choo MS, Seo JT, et al. Impact of overactive bladder on quality of life and resource use: results from Korean Burden of Incontinence Study (KOBIS). *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:89; <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0274-9>
 53. Currie CJ, McEwan P, Poole CD, Odeyemi IAO, Datta SN, Morgan CL. The impact of the overactive bladder on health-related utility and quality of life. *BJU Int*. 2006;97(6):1267-1272; <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06141.x>