


Article

# Economic burden of disease of uncontrolled acromegalic patients: the acromegaly Italian collaborative study group

Global & Regional Health Technology Assessment  
Volume 2018: 1–8  
© The Author(s) 2018  
Reprints and permissions:  
[sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav](http://sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)  
DOI: 10.1177/2284240318755065  
[journals.sagepub.com/home/grh](http://journals.sagepub.com/home/grh)  


Francesco S. Mennini<sup>1,2</sup>, Raffaella Viti<sup>1</sup>,  
Chiara Bini<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>1,2,3</sup>  
and Fabio Palazzo<sup>3</sup>

## Abstract

**Background:** Acromegaly is a rare, serious and disabling disease associated with increased mortality if not properly treated. The objective of this study was to estimate indirect and direct costs associated to uncontrolled acromegalic patients in Italy.

**Methods:** a specific questionnaire was developed in order to obtain specific information from the patient perspective and administered to subsequent patients treated in 17 Italian endocrinology centres. Indirect cost from patients and caregivers perspective were estimated considering the Human Capital Approach while direct cost were evaluated considering the patients perspective. assuming that our sample were representative of the general uncontrolled acromegalic patients.

**Results:** 86 patients were enrolled in the study and complete the questionnaire. Of these 51.16% were employed, 23.26% were unemployed for reasons unrelated to the illness, 8.14% were unemployed due to the illness and 17.44% were inactive. The total costs per patient amounted to about € 3,832 per year, of which 5.1% are mobility costs, while the indirect costs come to € 7.7 million, of which 45.7% is due to illness-related to unemployment.

**Conclusions:** To our knowledge, this study represents the first attempt to quantify the costs of uncontrolled acromegalic patients in Italy.

## Keywords

cost of illness, indirect cost, patient cost

Date received: 11 April 2017; revised: 2 November 2017; accepted: 21 December 2017

## Introduzione

L'acromegalia è una malattia rara, grave e invalidante associata ad un aumento della mortalità se non adeguatamente curata. Gli studi epidemiologici su questa patologia non sono particolarmente diffusi, specie in ambito nazionale, e pochi sono gli studi che hanno stimato i costi della malattia. Recenti lavori stimano che - sulla base delle informazioni disponibili nella letteratura internazionale - la prevalenza di questa malattia sia di circa 90 casi per milione di abitanti, con un'incidenza annua di 3 nuovi casi per milione ed una età alla diagnosi principalmente compresa tra i 18 ed i 30

<sup>1</sup>Economic Evaluation and HTA (CEIS- EEHTA) - Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Italy

<sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK

<sup>3</sup>National Research Council (CNR), Institute for Research on Population and Social Policies

### Corresponding author:

Prof. Francesco Saverio Mennini, Economic Evaluation and HTA (CEIS-EEHTA) - Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Via Columbia 2, 00196 Rome, Italy.

Email: [f.mennini@uniroma2.it](mailto:f.mennini@uniroma2.it)



anni (1-5). I pazienti con acromegalia non trattata hanno un'aspettativa di vita più breve, con un tasso di mortalità quasi doppio rispetto a quello osservato nella popolazione generale e una riduzione media dell'aspettativa di vita di circa 10 anni (6, 7).

L'acromegalia è causata da un'ipersecrezione cronica di ormone della crescita (GH), che in oltre il 95% dei pazienti ha origine da un tumore ipofisario secernente GH (4, 8-10).

I sintomi e i segni di acromegalia possono essere suddivisi in tre categorie:

- 1) cambiamenti fisici dovuti all'eccesso di GH e del fattore di crescita insulino-simile tipo 1 IGF-1;
- 2) effetti metabolici dovuti all'eccesso di GH;
- 3) effetti locali del tumore ipofisario (11).

Le principali manifestazioni cliniche di tali sintomi sono cefalea grave, deficit visivo severo, artropatia che rappresentano una componente altamente debilitante e invalidante per il paziente e ne compromettono la qualità di vita.

Oltre a queste manifestazioni, ulteriori complicazioni riguardano il cancro ed i sistemi cardiovascolare e respiratorio che rappresentano i fattori principali di una più elevata mortalità per questa patologia (6, 7).

Per far fronte alle condizioni patologiche dell'acromegalia, gli obiettivi terapeutici sono rivolti alla riduzione della mortalità, alla prevenzione di recidive del tumore, all'alleviamento dei sintomi ed alla riduzione e/o stabilizzazione delle dimensioni del tumore ipofisario preservando la funzionalità ipofisaria (8, 12).

Proprio in quest'ottica terapeutica è stato dimostrato che il controllo dei livelli di GH e IGF-1, mediatore dell'azione del GH, determina una riduzione significativa dell'aumentata mortalità osservata in questi pazienti (13-15).

Le opzioni terapeutiche per l'acromegalia comprendono la chirurgia, la radioterapia e il trattamento medico.

Per quel che riguarda la terapia esclusivamente medica possiamo comprendere: gli analoghi della somatostatina (SSA) quali ocreotide, lanreotide e pasireotide, gli antagonisti del GH (pegvisomant) e gli agonisti della dopamina (cabergolina e bromocriptina). Octreotide e lanreotide vengono usati in prima linea.

I pazienti non adeguatamente controllati dagli SSA in monoterapia, circa il 30-40% (6, 10, 16) vengono trattati con una seconda linea farmacologica che prevede:

- 1) pegvisomant in monoterapia;
- 2) la combinazione di SSA e pegvisomant e/o agonisti della dopamina;
- 3) pasireotide in monoterapia.

L'utilizzo di farmaci efficaci, oltre ad avere effetti positivi sulla speranza e sulla qualità di vita dei pazienti, hanno

certamente un rilevante impatto economico. Ciò si riflette sia in termini di riduzione dei costi diretti, siano essi imputabili al Servizio Sanitario Nazionale siano le spese sostenute direttamente dai pazienti per la gestione e cura della malattia. Oltre a questi effetti positivi ulteriori vantaggi si hanno in termini di minori costi indiretti (perdita di produzione).

Ad oggi, la letteratura economica nazionale in quest'ambito risulta piuttosto povera e fa riferimento ai soli costi diretti sanitari. Lo studio di Didoni et al. 2004 stima una spesa annua per il SSN tra gli € 8.000 e € 12.500 in base alla risposta dei pazienti alla terapia (17).

L'obiettivo del presente studio è stato quello di colmare un gap informativo sul peso economico dell'acromegalia per il particolare gruppo di pazienti non controllati con una prima linea di trattamento farmacologico. In particolare, si è tentato di stimare:

- 1) i costi sostenuti direttamente dai pazienti e dai loro *caregiver* per la cura, il monitoraggio e la gestione della malattia (costi diretti);
- 2) i costi che annualmente vengono sostenuti dalla società riferiti alla perdita di produzione causata dalla malattia (costi indiretti).

## Metodi

In mancanza di dati di registro o indagini in grado di fornire stime sui costi sociali sopra indicati, è stata effettuata un'indagine *ad hoc* su un campione di pazienti a cui è stato somministrato un questionario precedentemente validato in letteratura, adattato al contesto di analisi (18, 19).

L'indagine è stata condotta grazie alla collaborazione dei medici di 17 Centri di endocrinologia presenti in Italia (Tabella I) selezionati in base al bacino di pazienti trattabili ed all'accettazione da parte dei responsabili al coinvolgimento nello studio. I pazienti sono stati arruolati all'interno dello studio in modo sequenziale rispetto a quanto disponibile all'interno dei database di ciascun centro. I criteri di inclusione considerati per l'arruolamento dei pazienti sono stati:

- età maggiore di 18 anni;
- diagnosi confermata di acromegalia (da archivi clinici dei centri);
- paziente non controllato durante la terapia con ocreotide LAR o lanreotide ATG in monoterapia, pegvisomant in monoterapia, pegvisomant associato ad ocreotide LAR o lanreotide ATG.

I risultati raccolti sono stati inseriti all'interno di un modello economico al fine di quantificare i costi diretti ed indiretti medi per paziente. Ai pazienti è stato fatto firmare

**Tabella I.** Centri di endocrinologia coinvolti nell'indagine.

Centro che ha partecipato alla rilevazione	Città
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Ospedale Molinette	Torino
Ospedale Niguarda Ca'Granda	Milano
IRCCS San Raffaele	Milano
Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico	Milano
ASST Papa Giovanni	Bergamo
IRCCS S. Martino	Genova
Azienda Ospedaliera di Padova	Padova
Ospedale Maggiore	Parma
Arcispedale S. Anna	Ferrara
Ospedale Cisanello	Pisa
Ospedale Riuniti	Ancona
Policlinico Umberto I Roma	Roma
Policlinico Gemelli	Roma
AOU Federico II	Napoli
Policlinico-Bari	Bari
Policlinico di Palermo	Palermo
AOU Policlinico G. Martino	Messina

AOU: Azienda Ospedaliera Universitaria

IRCCS: Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ASST: Azienda Socio Sanitaria Territoriale.

il consenso informato come previsto in indagini retrospettive non interventistiche.

Per la stima dei costi diretti sanitari si è tenuto conto dei costi a carico parziale o totale del paziente e non dei costi a carico del SSN. Quali elementi di costo sono stati inseriti i farmaci non rimborsati dal SSN, gli esami e le visite specialistiche.

Ad essi si aggiungono, quali costi diretti non sanitari, le spese di trasporto sostenute dai pazienti per recarsi nelle strutture che erogano le prestazioni e la dispensazione dei farmaci.

In riferimento ai costi indiretti, si è tenuto conto delle seguenti condizioni occupazionali del paziente o del caregiver:

- **assenteismo**, ovvero la mancata produttività dovuta all'assenza dal lavoro da parte del paziente a causa della malattia;
- **presenteismo**, ovvero la circostanza in cui il paziente si reca a lavoro, tuttavia la sua produttività è minore rispetto allo standard a causa della malattia;
- **disoccupazione**, intesa come la mancata occupazione generata dalla malattia la quale comporta l'impossibilità di lavorare ed avere un reddito simile a chi invece è riuscito a trovare lavoro.

Per la stima dei costi indiretti è stato scelto l'utilizzo dello *Human Capital Approach* o Metodo del Capitale Umano

(20). Ciò equivale a misurare la mancata produzione, di un paziente o di un caregiver, in termini di deficit di guadagni dovuti alla perdita di produzione causati dalla malattia. Più in generale, il calcolo dei costi indiretti totali è stato ottenuto moltiplicando il numero di giornate di lavoro perse, da parte del paziente o del caregiver, a causa della malattia, che si può desumere dalle risposte date al questionario somministrato ai pazienti, ai quali è stato chiesto di indicare il proprio reddito.

In particolare, le stime dei costi indiretti sopra definiti sono state effettuate tenendo in considerazione le seguenti assunzioni:

- **assenteismo**, stimato come prodotto tra i giorni di assenza dal lavoro a causa della malattia ed il reddito medio giornaliero del paziente (o del caregiver, considerando i giorni di lavoro persi a causa della prestazione di assistenza al paziente affetto da acromegalia);
- **presenteismo**, stimato come prodotto tra i giorni di lavoro annui caratterizzati da una ridotta produttività, la percentuale di produttività media ridotta ed il reddito medio giornaliero del paziente;
- **disoccupazione**, stimata come prodotto tra i giorni lavorativi presenti in un anno ed il reddito medio giornaliero del paziente nel caso in cui quest'ultimo fosse occupato.

Per la stima dei costi giornalieri indiretti, il modello assume che il totale giornate lavorative in un anno sia pari a 254.

Sulla base di questi giorni, sono state stimate le perdite di produzione per paziente nelle diverse ipotesi sopra indicate ipotizzando un andamento lineare nel tempo che ci ha permesso di riportare all'anno i dati campionari riferiti ai tre mesi precedenti l'intervista.

Le stime relative al peso economico a livello nazionale sono state effettuate trasferendo i risultati del campione oggetto di questa analisi sul numero di pazienti presenti in Italia in trattamento farmacologico di seconda linea (pari a 2.314 pazienti in Italia) (21).

## Risultati

In tabella II sono riportate le caratteristiche generali dei pazienti appartenenti al campione oggetto di studio. Complessivamente sono state raccolte informazioni per 86 pazienti con età media pari a 54 anni (Range 27-79) di cui il 57,0% uomini. In particolare, il numero di pazienti occupati è risultato pari al 51,2% dei rispondenti mentre ben l'8,1% è risultato non occupato a causa della malattia.

In tabella III si osserva che dei pazienti intervistati il 65,8% ha perso giornate di lavoro a causa della malattia, mentre il 64,7% ha dichiarato di aver ridotto la propria capacità produttiva sul lavoro a causa della malattia

**Tabella II.** Caratteristiche generali della popolazione oggetto di studio.

Sesso	N		M	%	F	%
Pazienti	86		49	56,98%	37	43,02%
Età			M		F	
Età media (Min-Max)	54 (27;79)		53 (27;79)		54 (30;75)	
Età alla diagnosi	N	%	M	%	F	%
[0-20]	7	8,43%	4	8,51%	3	8,33%
(20-40]	35	42,17%	20	42,55%	15	41,67%
(40-60]	28	33,73%	15	31,91%	13	36,11%
(60-80]	13	15,66%	8	17,02%	5	13,89%
Totale (% di non risposta: 3,5%)	83	100%	47	100%	36	100%
Titolo di studio del paziente	N	%	M	%	F	%
Nessun titolo	1	1,16%	1	2,04%	0	0,00%
Elementare	9	10,47%	4	8,16%	5	13,51%
Media inferiore	30	34,88%	19	38,78%	11	29,73%
Media superiore	38	44,19%	21	42,86%	17	45,95%
Laurea	8	9,30%	4	8,16%	4	10,81%
Totale	86	100%	49	100%	37	100%
Stato lavorativo del paziente	N	%	M	%	F	%
Occupato/a a tempo pieno o part-time	44	51,16%	29	59,18%	15	40,54%
Non occupato/a a causa della malattia	7	8,14%	5	10,20%	2	5,41%
Non occupato/a NON a causa della malattia	20	23,26%	15	30,61%	5	13,51%
Studente/Studentessa	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Casalino/a	15	17,44%	0	0,00%	15	40,54%
Totale	86	100%	49	100%	37	100%

(mediamente il 23,3% in meno rispetto a quando non ha conseguenze negative della patologia).

Nella stessa tabella sono indicate per un periodo pari a tre mesi precedenti all'intervista: le giornate di lavoro perse per assenza dal lavoro (9,4), le giornate di ridotta capacità lavorativa (17,8) e le giornate di lavoro perse dai *caregivers* (6,2).

All'interno del questionario ai pazienti è stato chiesto di indicare la spesa media annua sostenuta in corrispondenza di alcune voci di costo relative a servizi che non risultano rimborsati dal SSN, la cosiddetta spesa *out of pocket*. Tali voci di costo (Tabella IV) hanno comportato una spesa media annua per paziente pari a € 481,9.

Dalle indicazioni di spesa fornite dai pazienti è emersa una forte variabilità, per cui, per ogni singola voce di costo, si passa da una situazione in cui il paziente dichiara di non aver speso nulla ad una situazione completamente opposta per cui la spesa annua raggiunge un massimo di € 3.000.

### Assenteismo e disoccupazione dei pazienti

In base alle risposte fornite dai pazienti occupati in merito al reddito annuale netto percepito è stato possibile stimare il reddito medio ponderato annuale netto per un paziente

occupato affetto da acromegalia. Tale reddito è risultato pari a € 18.824,8. Partendo da tale stima, ed associandola ai giorni lavorativi presenti in un anno, si è assunto che il reddito netto giornaliero di un paziente occupato affetto da acromegalia fosse pari a € 74,1.

Moltiplicando il reddito giornaliero netto con il numero di giornate di lavoro perse in un anno, il costo indiretto medio annuo per un paziente con acromegalia occupato dovuto all'assenteismo è risultato pari a € 2.783,7.

Considerando invece i pazienti che hanno dichiarato di non essere occupati a causa della malattia (8,1% dei rispondenti), si è assunto che questi pazienti abbiano avuto una perdita di produttività pari al reddito complessivo dichiarato dagli occupati (€ 18.824,8).

### Presenteismo dei pazienti

Agli intervistati è stato chiesto di indicare una percentuale che potesse quantificare la ridotta capacità produttiva generata dalle conseguenze della malattia. La figura 1 riporta una distribuzione per classi della ridotta capacità produttiva dichiarata dagli intervistati. Tali percentuali sono state aggregate all'interno di classi e la figura 1 ne riporta le distribuzioni di frequenza per genere in base alle risposte fornite dai pazienti occupati nel campione.

**Tabella III.** Elementi per il calcolo dei costi indiretti.

Altre variabili	Stima			
Percentuale dei pazienti occupati che hanno perso giornate di lavoro	65,85%			
Percentuale dei pazienti occupati con giorni di lavoro caratterizzati da una ridotta capacità produttiva	64,71%			
Percentuale della ridotta capacità produttiva media sul lavoro da parte dei pazienti occupati	23,30%			
Percentuale dei pazienti che ricorrono all'assistenza informale privata	58,33%			
Percentuale dei <i>caregivers</i> occupati	51,02%			
Percentuale dei <i>caregivers</i> occupati che hanno perso giornate di lavoro a causa della prestazione di assistenza	95,83%			
Giornate di lavoro perse o con ridotta capacità produttiva negli ultimi 3 mesi dall'intervista	Stima	Min	Max	Dev. Standard
Numero medio di giornate di lavoro perse dal Paziente occupato a causa della malattia	9,39	1	60	12,24
Numero medio di giornate di lavoro con una ridotta capacità produttiva per un Paziente occupato a causa della malattia	17,77	1	90	19,99
Numero medio di giornate di lavoro perse da parte del <i>caregiver</i> a causa della prestazione di assistenza	6,17	1	70	14,04

**Tabella IV.** Spesa media annua per Paziente affetto da acromegalia non controllata.

Voce di costo	Spesa media annua	Min	Max
Spostamenti per recarsi al Centro/ospedale che la segue	€ 194,03	€ 0,00	€ 3.000,00
Farmaci (con o senza prescrizione del medico)	€ 146,72	€ 0,00	€ 2.000,00
Esami per la sua malattia	€ 69,48	€ 0,00	€ 900,00
Visite specialistiche (cardiologo, diabetologo, ortopedico, ecc.)	€ 71,67	€ 0,00	€ 1.000,00
Totale	€ 481,89		

Oltre alle voci sopra elencate, all'interno del questionario è stata indagata anche la spesa per gli incontri di sostegno psicologico ma tale voce è risultata pari a zero.

In particolare, i pazienti occupati che hanno dichiarato di avere avuto giorni di lavoro con una ridotta capacità produttiva sono risultati pari al 64,7% degli occupati. Tra la popolazione dei pazienti occupati che hanno dichiarato di avere avuto delle giornate di lavoro con una ridotta capacità produttiva a causa della malattia, il numero medio di giornate lavorative dichiarate con capacità ridotte negli ultimi tre mesi è risultato pari a 17,8. Considerando un andamento lineare nel corso dei trimestri di un anno si sono stimate 71,08 giornate lavorative con una ridotta capacità produttiva per ciascun paziente occupato.

Moltiplicando il reddito medio netto giornaliero di un paziente occupato affetto da acromegalia per il numero medio dei giorni di lavoro con ridotta capacità produttiva e per la percentuale di riduzione di tale capacità stimata dai questionari, è stato possibile assumere una perdita di produttività media annua pari a € 1.227,1 per paziente.

### Assenteismo dei *caregivers*

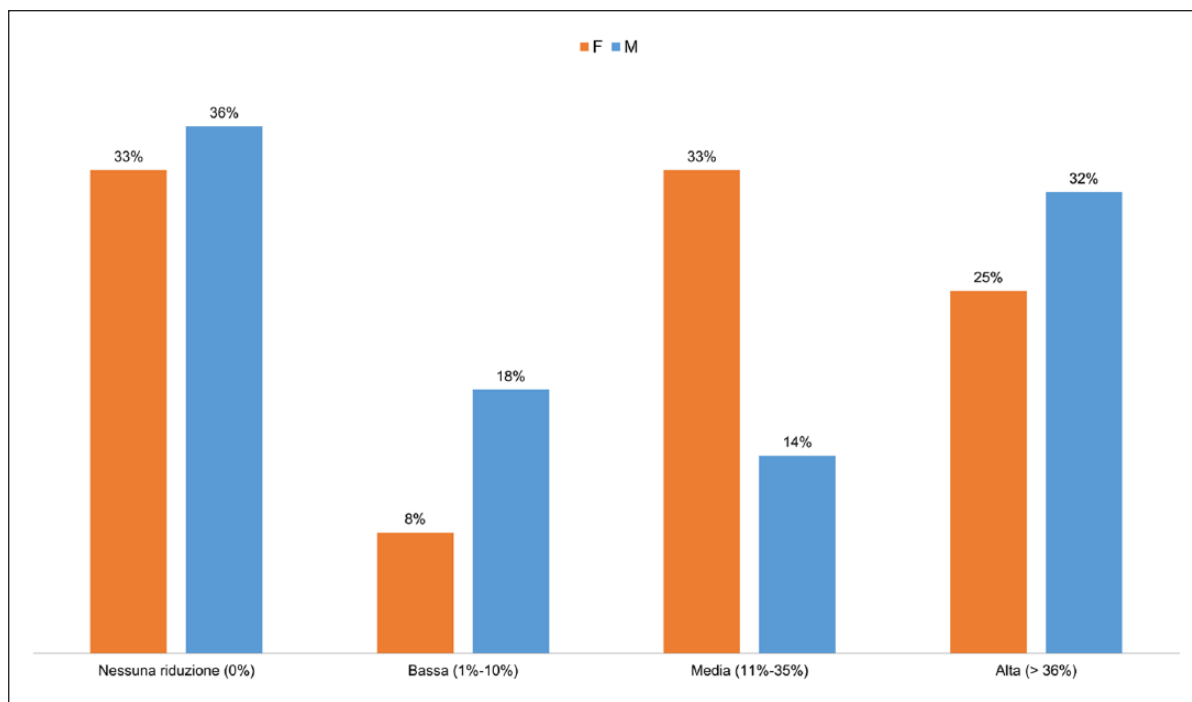
Dall'analisi è emerso che il 58,3% dei pazienti risulta ricorrere all'assistenza informale privata. Sulla base delle stime derivanti dalle risposte al questionario fornite dai pazienti, il 51,0% dei *caregivers* è risultato occupato e, di

questi, oltre il 95% ha perso almeno una giornata lavorativa a causa dell'assistenza al paziente con acromegalia.

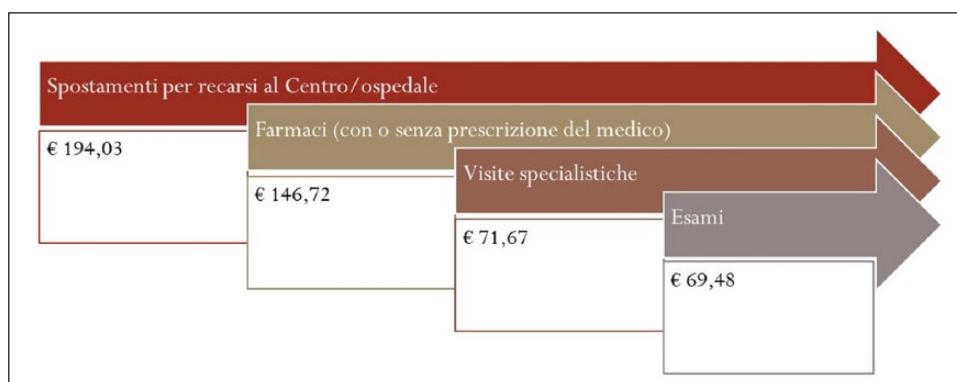
Considerando i soli *caregivers* occupati, il numero medio di giornate di lavoro perse a causa della prestazione di assistenza fornita al paziente negli ultimi tre mesi è risultato pari a 6,2. Come fatto in precedenza, assumendo l'andamento lineare dei trimestri in un anno si sono stimate 24,7 giornate di lavoro perse da parte dei *caregivers* a causa della malattia.

Secondo le risposte fornite da pazienti in merito al reddito annuale netto del *caregiver* occupato cui ricorrono per ricevere assistenza, si è stimato un reddito medio ponderato annuale netto pari a € 17.088,1. Tenendo conto dei giorni lavorativi in un anno, il reddito giornaliero netto di un *caregiver* è risultato pari a € 67,3. Moltiplicando tale reddito per il numero medio di giornate di lavoro perse in un anno si è stimato un costo per assenteismo del *caregiver* pari a € 1.660,4 annui.

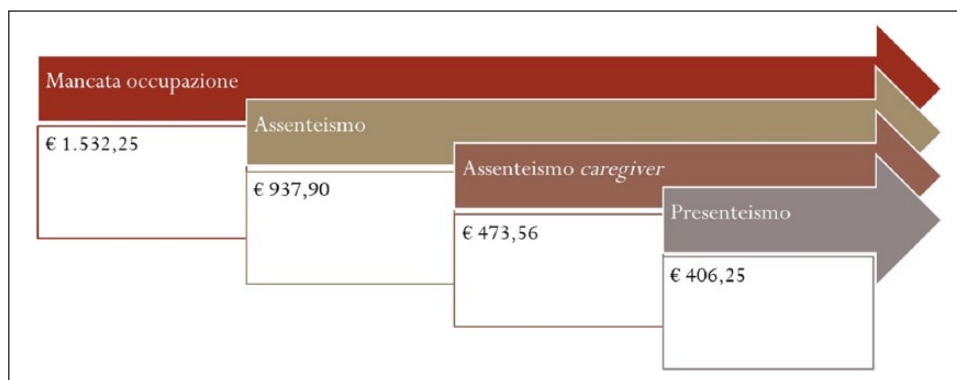
*Cost of Illness.* Considerando la distribuzione dei pazienti rispondenti al questionario, il modello di Cost of Illness ha stimato un costo medio annuo complessivo per paziente in analisi di € 3.831,9. In particolare, i costi diretti sono risultati pari a € 481,9 (Figura 2), mentre i costi indiretti pari a € 3.350 (Figura 3).



**Figura 1.** Ridotta capacità produttiva tra i pazienti occupati con acromegalia non controllata.



**Figura 2.** Costi diretti non sanitari associati ai pazienti con acromegalia non controllata in Italia.



**Figura 3.** Costi indiretti associati ai pazienti con acromegalia non controllata in Italia.



Nel dettaglio, le principali voci di costo diretto sono rappresentate dagli spostamenti per recarsi al Centro/ospedale e dai costi per i farmaci non rimborsati dal SSN che rappresentano il 70,7% dei costi diretti considerati nell'analisi.

Per quanto riguarda il peso economico in termini di perdita di produttività, le principali voci di costo sono rappresentate dalla mancata occupazione e dall'assenteismo del paziente che complessivamente pesano per il 73,7% rispetto al totale dei costi indiretti analizzati.

## Discussione

Una corretta valutazione dell'impatto di una patologia non deve tenere in considerazione le sole componenti epidemiologico/demografiche della malattia ma anche le implicazioni economiche che ne conseguono sia per il singolo paziente che per la società. In questa prospettiva la quantificazione dei costi indiretti e dei costi sostenuti dalle famiglie per la gestione e la cura della malattia rappresentano delle variabili importanti che molto spesso pesano più del 50% del peso economico complessivo (18, 22-27).

A nostra conoscenza, questo studio rappresenta il primo tentativo di quantificare i costi sostenuti dai pazienti non controllati affetti da acromegalia in Italia e dai loro *caregivers*. In particolare, si è cercato di stimare il peso economico gravante sui pazienti in termini di perdita di produttività ed i costi sostenuti direttamente dal paziente.

I costi indiretti per un paziente con acromegalia in trattamento di seconda linea farmacologica in Italia ammontano a circa € 3.350 annui per paziente. Tali costi rappresentano una variabile significativa in quanto impattano non solo dal punto di vista economico del paziente, che potrebbe ridurre la sua capacità di curarsi e rischiare addirittura di rinunciare alle cure (28), ma anche sulla qualità di vita che il paziente percepisce a causa dell'insicurezza dettata dalla precaria vita lavorativa ed economica.

Infine, per quanto l'assunzione che il campione selezionato sia rappresentativo della reale popolazione di pazienti a livello nazionale possa risentire di una eventuale distorsione campionaria, si propone comunque una stima dei costi complessivi diretti sanitari a carico dei pazienti, diretti non sanitari, e indiretti. Infatti, applicando i costi medi annui per paziente al numero di soggetti prevalenti in Italia (circa 2.314 pazienti (21)) è stato possibile ottenere un costo medio annuo complessivo pari a circa € 8,9 milioni. Di questi, oltre € 7,7 milioni associati ai soli costi indiretti (di cui il 28% è attribuibile all'assenteismo, il 12,1% al presenteismo, il 45,7% alla mancata occupazione del paziente ed il 14,1% all'assenteismo del *caregiver*). A questi si aggiungono oltre € 1,1 milioni in termini di costi diretti (di cui il 40,3% è attribuibile agli spostamenti per recarsi al centro/ospedale per le visite, il 30,4% all'acquisto

di farmaci non rimborsati dal SSN ed il 29,3% a visite specialistiche ed esami a carico del paziente).

Come tutti i modelli di questo genere il presente studio non è esente da limiti. In primo luogo, le stime di costo derivanti dal campione analizzato risentono di una eventuale distorsione campionaria dettata dai centri coinvolti che, essendo particolarmente specializzati, potrebbero rappresentare un bacino non rappresentativo della reale popolazione di riferimento. Tuttavia, tale studio rappresenta, a nostra conoscenza, il più ampio campione analizzato nel contesto nazionale in riferimento a variabili economiche su questa malattia.

In secondo luogo, la stima dei costi indiretti è stata effettuata attraverso il metodo del capitale umano secondo l'assunzione che una persona generi un flusso di produzione di valore pari al suo reddito da lavoro individuale, e che il suo livello retributivo rifletta il reale contributo alla produzione (29). Pur considerando le criticità sottintese a questa tipologia di approccio e la possibile sovrastima del reale peso economico rispetto al metodo *Friction Cost* (30), la limitata disponibilità dei dati e l'impossibilità di ottenere delle reali stime della frequenza e lunghezza dei periodi frizionali non ha consentito stime alternative a fini comparativi. In terzo luogo, le informazioni socio-demografiche raccolte tramite il questionario non sono risultate del tutto esaustive ai fini dell'analisi in quanto, se da una parte è stato possibile stimare il numero di pazienti non occupati a causa della malattia, dall'altra non è stato possibile desumere quanti tra questi sarebbero potuti risultare occupati se non avessero avuto la malattia. Il peso economico associato all'acromegalia in Italia risulta tutt'altro che trascurabile, soprattutto dal punto di vista sociale. Questo lavoro potrebbe rappresentare uno strumento utile per i decisori che operano nell'ambito delle politiche sanitarie in quanto propone una stima del peso economico di una patologia caratterizzata da una notevole scarsità di informazioni che, tuttavia, comporta un impegno economico per le famiglie che nella quotidianità devono sostenere la gestione e la progressione della malattia.

## Acknowledgements

The Acromegaly Italian Collaborative Study group: S. Grottoli, Molinette Hospital, University Hospital City of Health and Science of Turin, Turin, Italy; R. Cozzi, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italy; M. Losa, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy; M. Arosio e G. Mantovani, IRCCS Ca' Granda Foundation Greater Hospital Polyclinic, Milan, Italy; L. Cortesi, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; D. Ferone, San Martino IRCCS University Hospital, Genoa, Italy; P. Maffei, Padua Hospital, Padua, Italy; S. Cataldo, Greater Hospital, Parma, Italy; M.C. Zatelli, Arcispedale Sant'Anna, Ferrara, Italy; F. Bogazzi, Cisanello Hospital, Pisa, Italy; G. Arnaldi, Riuniti Hospital, Ancona, Italia; P. Gargiulo, Umberto I Polyclinic, Rome, Italy; L. De Marinis, Agostino Gemelli University Polyclinic, Rome, Italy; R. Pivonello, R. Auriemma e L. Grasso, Federico II

University Hospital, Naples, Italy; F. Logoluso, University Hospital Consortium Polyclinic of Bari, Bari, Italy; C. Giordano, Paolo Giaccone Polyclinic University Hospital, Palermo, Italy; S. Cannavò, G. Martino University Hospital of Messina, Messina, Italy.

### Declaration of Conflicting Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Funding

The study was partially supported by unrestricted funding from Novartis, Italy.

### Bibliografia

- Brown CK, Sampson MJ, Greenwood RH, et al. Acromegaly: A study of epidemiological characteristics and treatment outcomes. *Endocrine Abstracts*, 2003.
- Daly AF, Petrossians P and Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2005; 28: 67–9.
- Mercieca C, Gruppeta M and Vassallo J. Epidemiology, treatment trends and outcomes of acromegaly. *Eur J Intern Med*. 2012; 23: e206–7.
- Fernandez A, Karavitaki N and Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 377–82.
- Broder MS, Chang E, Cherepanov D, et al. Incidence and prevalence of Acromegaly in the United States: a claims-based analysis. *Endocr Pract*. 2016; 22: 1327–35.
- Chanson P and Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 17.
- Holdaway IM. Excess Mortality in Acromegaly. *Horm Res*. 2007; 68 Suppl 5.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004; 25: 102–52.
- Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, et al. Acromegaly. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 23: 555–74.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1509–17.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2558–73.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3141–8.
- Holdaway IM, Bolland MJ and Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159: 89–95.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC and Gamble GD. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 667–74.
- Ayuk J and Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J*. 2005; 82: 24–30.
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, et al. Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly. *Endocr Rev*. 2011; 32: 247–71.
- Didoni G, Grottol S, Gasco V, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27: 1034–9.
- Fabriani V, Marcellusi A, Mennini FS, et al. Cost of Illness Analysis of Duchenne Muscular Dystrophy In Italy. *Value Health*. 2013; 17: A528.
- Mennini FS, Marcellusi A, Sciattella P, et al. Pilot evaluation of indirect costs and the impact of bipolar disorder type I. *Journal of Psychopathology*. 2014; 20: 216–22.
- Koopmanschap MA and van Ineveld BM. Towards a new approach for estimating indirect costs of disease. *Soc Sci Med*. 1992; 34: 1005–10.
- Mennini FS, Marcellusi A, Palazzo F, et al. Analisi di impatto di budget di pasireotide in pazienti con acromegalia nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale. IRPPS WP 101/2017, 2017.
- Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, et al. Direct and Indirect Cost of Diabetes in Italy: a Prevalence Probabilistic Approach. *Eur J Health Econ*. 2016; 17: 139–47.
- Marcellusi A, Viti R, Capone A, et al. The economic burden of HCV-induced diseases in Italy. A probabilistic cost of illness model. *Eur Rev Med Pharmacol Sc*. 2015; 19: 1610–20.
- Baio G, Capone A, Marcellusi A, et al. Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases in Italy. *PLoS One*. 2012; 7: e49699.
- Marcellusi A, Viti R, Incorvaia C, et al. [Direct and indirect costs associated with respiratory allergic diseases in Italy. A probabilistic cost of illness study]. *Recenti Prog Med*. 2015; 106: 517–27.
- Patti F, Amato MP, Trojano M, et al. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci*. 2011; 32: 787–94.
- Russo S, Mariani TT, Migliorini R, et al. The economic burden of musculoskeletal disorders on the Italian social security pension system estimated by a Monte Carlo simulation. *Reumatismo*. 2015; 67: 45–56.
- Centro Studi Investimenti Sociali (CENSIS). 50° Rapporto sulla situazione sociale del Paese/2016. *Il sistema di welfare*. Available: [http://www.censis.it/?shadow\\_comunicato\\_stampato=121090](http://www.censis.it/?shadow_comunicato_stampato=121090) (Last access December 2016), 2016.
- Liljas B. How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13: 1–7.
- Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld BM, et al. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*. 1995; 14: 171–89.