

Analisi costo-conseguenza di differenti strategie di timing di inizio del trattamento con vedolizumab nella malattia di Crohn in Italia

Materiali supplementari

Al fine di raccogliere evidenze economiche rilevanti, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura (SLR). La ricerca è stata effettuata nel *database* elettronico Medline® (PubMed) in data 31 ottobre 2025. Sono stati inclusi gli studi pubblicati negli ultimi 10 anni che riportano evidenze economiche relative agli approcci terapeutici precoci (*“early”*) e tardivi (*“late”*) nella gestione della malattia di Crohn.

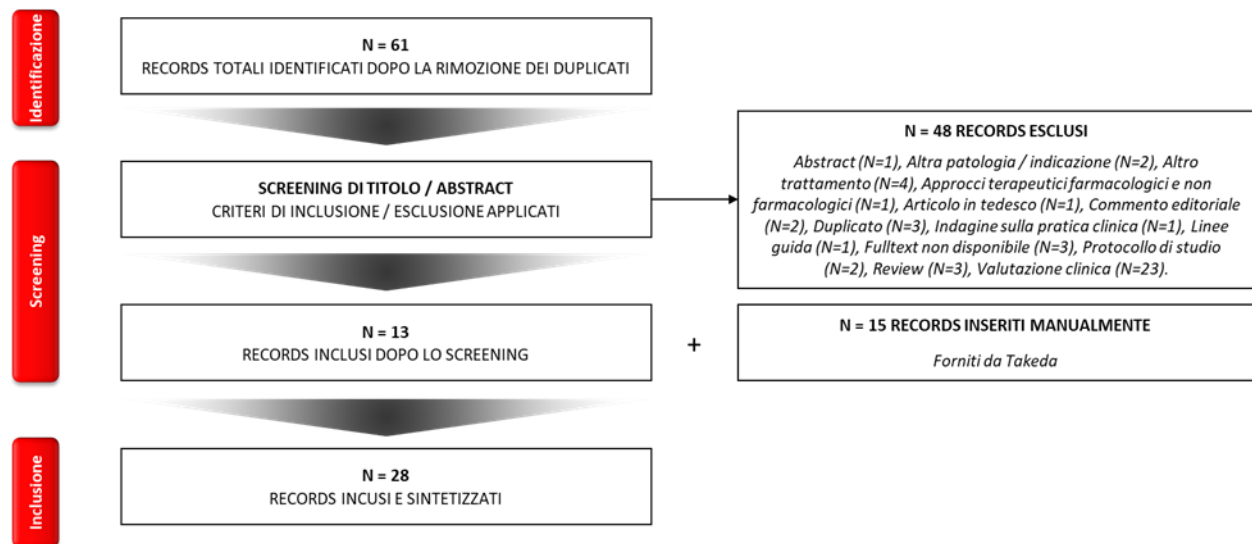
Sono state sviluppate N=3 stringhe di ricerca (Tabella supplementare 1). L’interrogazione di PubMed con tali stringhe ha restituito N=61 pubblicazioni, al netto dei duplicati.

Tabella supplementare 1. Stringhe di ricerca, al netto dei duplicati

#	Stringa	Filtro applicato	Item catturati (N)
Stringa 1	<i>(top down)</i> AND <i>(step up)</i> AND (Crohn)	10 anni	50
Stringa 2	((<i>top down</i>) OR (<i>top-down</i>)) AND ((<i>step up</i>) OR (<i>step-up</i>)) AND (Crohn) AND ((<i>economic</i>) OR (<i>cost</i>))	10 anni	2
Stringa 3	((<i>top down</i>) OR (<i>top-down</i>) OR (<i>early</i>)) AND ((<i>step up</i>) OR (<i>step-up</i>) OR (<i>late</i>)) AND (Crohn) AND ((<i>economic</i>) OR (<i>cost</i>))	10 anni	9

Due membri del team di revisione hanno esaminato in modo indipendente il titolo e l’abstract di tutte le pubblicazioni emerse dalla ricerca. I revisori hanno classificato ciascuna pubblicazione come inclusa o esclusa. Le opinioni contrastanti sull’idoneità sono state discusse con un terzo revisore. Il motivo dell’esclusione o eventuali dubbi/incertezze sull’inclusione sono stati documentati al termine di ciascuna fase della selezione. È stato ottenuto il testo completo di tutti gli articoli identificati come potenzialmente conformi ai criteri di inclusione/esclusione. Successivamente, i revisori hanno esaminato il testo completo per verificare, con il livello di dettaglio richiesto, il rispetto dei criteri di inclusione/esclusione e per finalizzare la decisione sull’inclusione. I risultati di ciascuna fase della revisione sono riportati nel diagramma PRISMA nella Figura supplementare 1.

Figura supplementare 1. Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi



Gli autori della revisione hanno tabulato i dati estratti dai report originali all'interno di una griglia di raccolta predefinita e standardizzata. Le informazioni raccolte includono: autore, titolo, anno di pubblicazione, obiettivo dello studio, tipo e durata dello studio, popolazione di pazienti, bracci di trattamento, caratteristiche basali dei pazienti, esiti e conclusioni.

Al termine dello *screening* sono stati inclusi N=13 articoli, a cui si sono aggiunti N=15 contributi di rilevanza clinica selezionati manualmente da fonti aziendali, per un totale di N=28 pubblicazioni analizzate.

La Tabella Supplementare 2 seguito riporta una sintesi strutturata degli studi inclusi nella SLR, con le principali caratteristiche metodologiche.

Tabella Supplementare 2. Caratteristiche degli studi selezionati

Fonte	Autore	Anno di pubblicazione	Paese	Design dello studio	Indicazione della popolazione	Braccio di trattamento 1		Braccio di trattamento 2	
						Trattamento	Pazienti (N)	Trattamento	Pazienti (N)
[1]	D'Haens, GR	2025	Multicountry	Studio prospettico	Pazienti adulti con CD moderata-severa	Vedolizumab in pazienti con CD in fase precoce	86	Vedolizumab in pazienti con CD in fase avanzata	174
[2]	Versteegh, MM	2025	NL	Analisi costo-utilità	Pazienti con CD moderata-severa	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[3]	Noor, NM	2025	UK	Analisi costo-efficacia	Pazienti con diagnosi recente di CD attiva	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[4]	Oldenburg, L	2025	Multicountry	Studio prospettico	Pazienti con CD attiva moderata-severa	Vedolizumab in pazienti con CD in fase precoce	86	Vedolizumab in pazienti con CD in fase avanzata	174
[5]	Noor, NM	2024	UK	RCT	Pazienti con diagnosi recente di CD attiva	Strategia top-down	193	Strategia step-up	193
[6]	Hens, B	2024	Multicountry	Studio prospettico	Pazienti adulti con CD moderata-severa	Vedolizumab	186	NA	NA
[7]	Yarur, JA	2024	Multicountry	Studio retrospettivo	Pazienti con CD trattati in 1L	Vedolizumab	218	Adalimumab	144
[8]	Degli Esposti, L	2023	IT	Studio retrospettivo	Pazienti con CD moderata-severa	Pazienti naïve: -62% adalimumab -28% infliximab -6% ustekinumab -4% vedolizumab	1,256	Pazienti non naïve: -33% adalimumab -22% infliximab -20% ustekinumab -25% vedolizumab	135
[9]	Colombo	2023	IT	Budget Impact	Pazienti con UC in trattamento con corticosteroidi	Corticosteroidi	66.034	NA	NA
[10]	Shah, KK	2022	US	Studio retrospettivo	Pazienti adulti con CD	Strategia top-down	765	Strategia step-up	2.392
[11]	Ben-Horin, S	2022	Multicountry	SLR & MA	Pazienti con CD	Trattamento biologico di breve durata (≤ 18 mesi)	589	Trattamento biologico di lunga durata (> 18 mesi)	2.857
[12]	Kuharic, M	2021	US	Studio retrospettivo	Pazienti adulti con CD o UC trattati con vedolizumab	Strategia top-down	181	Strategia step-up	2.125
[13]	Ungaro, RC	2020	US	SLR & MA	Pazienti che hanno iniziato terapia biologica entro 2 anni dalla diagnosi di CD o in cui l'uso precoce dei biologici (top-down) è stato confrontato con la strategia convenzionale step-up	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[14]	Faleck, DM	2019	US	Studio retrospettivo	Pazienti con CD trattati con vedolizumab	CD in fase iniziale	62	CD in fase avanzata	588
[15]	Löwenberg, M	2019	Multicountry	Studio prospettico	Pazienti adulti con CD	Vedolizumab	110	NA	NA
[16]	Khanna, R	2015	Multicountry	RCT	Pazienti adulti con CD	Immunosoppressione combinata precoce	1.084	Gestione convenzionale	898
[17]	Marchetti, M	2013	IT	Analisi costo-efficacia	Pazienti con diagnosi recente di CD luminale	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[18]	Mantzaris, GJ	2024	Multicountry	Studio retrospettivo	Pazienti adulti con CD naïve ai biologici	Vedolizumab	101	Infliximab	66
[19]	Ungaro, RC	2023	US	Studio retrospettivo	Pazienti con CD che hanno iniziato il trattamento biologico entro 2 anni dalla diagnosi	Inizio precoce della terapia biologica (≤ 12 mesi dall'indice)	NA	Inizio tardivo del trattamento biologico ($> 12-24$ mesi dopo l'indice)	NA

Fonte	Autore	Anno di pubblicazione	Paese	Design dello studio	Indicazione della popolazione	Braccio di trattamento 1		Braccio di trattamento 2	
						Trattamento	Pazienti (N)	Trattamento	Pazienti (N)
[20]	Edwards, SJ	2021	UK	HTA	NA	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[21]	Bashir NS	2020	CA	Analisi costo-efficacia	Pazienti pediatrici (4–17 anni) con diagnosi recente di CD moderata-severa	Strategia top-down	123	Strategia step-up	237
[22]	Pillai, N	2020	CH	Analisi costo-efficacia	Pazienti adulti con CD	Trattamento biologico precoce	230	Trattamento biologico tardivo o assente	181
[23]	Tsui, JJ	2018	Multicountry	SLR	Pazienti con CD	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[24]	Hoekman, DR	2018	Multicountry	Studio retrospettivo	Pazienti con CD di età compresa tra 16 e 75 anni	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[25]	Beilman, CL	2018	CA	Analisi costo-efficacia	Pazienti con CD	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA
[26]	Amezaga, Aj	2016	BE	Revisione della letteratura	Pazienti con diagnosi recente di CD	Strategia top-down	NA	NA	NA
[27]	Lindsay, J	2008	UK	Analisi costo-efficacia	CD attivo luminale o attivo fistolizzante	Infliximab	NA	Gestione convenzionale	NA
[28]	Arsenau, KO	2001	US	Analisi costo-utilità	Pazienti con CD con fistole perianali sintomatiche	Strategia top-down	NA	Strategia step-up	NA

1L, Prima linea. BE, Belgio. BIM, Modello di budget impact. CA, Canada. CD, Malattia di Crohn. CH, Svizzera. HTA, Health technology assessment. IT, Italia. MA, Metanalisi. NA, Non disponibile. NL, Paesi Bassi. RCT, Studio controllato randomizzato. SLR, Ricerca sistematica della letteratura. UC, Colite ulcerosa. UK, Regno Unito. US, Stati Uniti.

Tabella Supplementare 3. Distribuzione dei pazienti e durata del trattamento farmacologico nella fase di “Pre-trattamento”.

	Caratteristiche al basale da LOVE-CD [1,4], %		Durata trattamento da opinione esperti, settimane	
	Early CD	Late CD	Early CD	Late CD
Corticosteroidi	35%	29%	13 settimane	26 settimane
Immunomodulatori	13%	22%	52 settimane	
Infliximab	0%	76%	-	78 settimane
Adalimumab	0%	74%		
Golimumab	0%	1%		

CD, Crohn Disease.

Tabella Supplementare 4. Posologie trattamenti farmacologici inclusi nell’analisi.

	Induzione					Mantenimento			Fonte
	Dose	Unità	Frequenza	Durata, settimana	N somm.	Dose	Unità	Frequenza	
Prednisone	40	mg	QD	6	42	20	mg	QW	[1]
Azatioprina	2,5	mg /kg	QD	6	42	2,5	mg /kg	QD	[29]
Infliximab	5	mg /kg	w0,w2,w6	6	3	5	mg /kg	Q8W	[29]
Adalimumab	80	mg	QW	1	1	40	mg	Q2W	[29]
Vedolizumab	300	mg	w0,w2,w6	6	3	300	mg	Q8W*	[29]

*In allineamento con lo studio LOVE-CD.

Q2W, somministrazione ogni due settimane. Q4W, somministrazione ogni 4 settimane. Q8W, somministrazione ogni 8 settimane. QD, somministrazione una volta al giorno. QW, somministrazione una volta alla settimana

Tabella Supplementare 5. Costo degli eventi avversi associati al trattamento con corticosteroidi.

Eventi avversi	Frequenza EA correlati all’esposizione ai corticosteroidi [9]		Costi unitari	Costi medi annuali		Fonte
	Early CD	Late CD		Early CD	Late CD	
Insonnia	66%	57%	€ 740	€ 488	€ 422	[30]
Disturbi dell’umore	51%	54%	€ 3.126	€ 1.594	€ 1.688	[30]
Ipertensione	17%	19%	€ 272	€ 46	€ 52	[31]
Diabete	3%	5%	€ 2.791	€ 84	€ 140	[32]
Osteoporosi	2%	14%	€ 1.854	€ 37	€ 260	[33]
COSTI TOTALI				€ 2.250	€ 2.561	-

CD, Crohn Disease. EA, Eventi Avversi

Bibliografia

- [1] D'Haens GR, Löwenberg M, Baert F, et al. Vedolizumab in early and late Crohn's disease (LOVE-CD): a phase 4 open-label cohort study - NCT02646683. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(25\)00233-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(25)00233-X).
- [2] Versteegh MM, Huygens SA, Bermejo I, et al. Cost-Utility Analysis of Treatment Sequences for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Pharmacoeconomics* 2025;43. <https://doi.org/10.1007/S40273-025-01531-X>.
- [3] Noor NM, Davies N, Tahir W, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment from diagnosis is more effective and less costly than conventional "step-up" care for patients with active Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis from the PROFILE trial. *J Crohns Colitis* 2025;19. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAF150>.
- [4] Oldenburg L, Baert F, Bossuyt P, et al. Higher clinical remission and endoscopic response with vedolizumab in early versus late Crohn's disease: data from the LOVE-CD trial n.d. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.
- [5] Noor NM, Lee JC, Bond S, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:415–27. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00034-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00034-7).
- [6] Hens B, Oldenburg L, Molnár T, et al. P845 Vedolizumab induces endoscopic healing uniformly irrespective of disease location: post-hoc analysis of the LOVE-CD trial. *J Crohn's Colitis* 2024;18:i1560–1. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJAD212.0975>.
- [7] Yarur AJ, Bressler B, Brett NR, et al. Real-world Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Adalimumab in Biologic-naïve Patients With Crohn's Disease: Results From the EVOLVE Study. *J Clin Gastroenterol* 2025;59:640–7. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002056>.
- [8] Degli Esposti L, Daperno M, Dovizio M, et al. A retrospective analysis of treatment patterns, drug discontinuation and healthcare costs in Crohn's disease patients treated with biologics. *Dig Liver Dis* 2023;55:1214–20. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.04.010>.
- [9] Colombo GL, Matteo S Di, Martinotti C, et al. Il costo ombra dei farmaci corticosteroidi nei pazienti con colite ulcerosa in Italia: un'analisi di impatto sul budget 2023;18:49–60.
- [10] Shah KK, Caffrey AR, Szczotka A, et al. Real-world utilization of top-down and step-up therapy and initial costs in Crohn disease. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28:849–61. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2022.28.8.849>.
- [11] Ben-Horin S, Novack L, Mao R, et al. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology* 2022;162:482–94. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.037>.
- [12] Maja K, Noa KC, Ninfa C, et al. P042 Early Versus Later Use of Vedolizumab In IBD: Patient Characteristics And Treatment Patterns In The Real World (RALEE). *Am J Gastroenterol* 2021;116:S11. <https://doi.org/10.14309/01.AJG.0000798768.43978.95>.
- [13] Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, et al. Systematic review and meta-analysis: efficacy and

- safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:831–42. <https://doi.org/10.1111/APT.15685>.
- [14] Faleck DM, Winters A, Chablaney S, et al. Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2497-2505.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.040>.
 - [15] Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, et al. Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019;157:997-1006.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.067>.
 - [16] Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00068-9).
 - [17] Marchetti M, Liberato NL, Di Sabatino A, et al. Cost-effectiveness analysis of top-down versus step-up strategies in patients with newly diagnosed active luminal Crohn's disease. *Eur J Health Econ* 2013;14:853–61. <https://doi.org/10.1007/S10198-012-0430-7>.
 - [18] Mantzaris GJ, Bressler B, Adsul S, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab and infliximab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: results from the EVOLVE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024;36:281–91. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002690>.
 - [19] Ungaro RC, Naegeli AN, Choong CKC, et al. Early Use of Biologics Reduces Healthcare Costs in Crohn's Disease: Results from a United States Population-Based Cohort. *Dig Dis Sci* 2024;69:45–55. <https://doi.org/10.1007/S10620-023-07906-4>.
 - [20] Edwards SJ, Barton S, Bacelar M, et al. Prognostic tools for identification of high risk in people with Crohn's disease: systematic review and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2021;25:1–138. <https://doi.org/10.3310/HTA25230>.
 - [21] Bashir NS, Walters TD, Griffiths AM, et al. Cost-effectiveness and Clinical Outcomes of Early Anti-Tumor Necrosis Factor- α Intervention in Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1239–50. <https://doi.org/10.1093/IBD/IZZ267>.
 - [22] Pillai N, Lupatsch JE, Dusheiko M, et al. Evaluating the Cost-Effectiveness of Early Compared with Late or No Biologic Treatment to Manage Crohn's Disease using Real-World Data. *J Crohns Colitis* 2020;14:490–500. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJZ169>.
 - [23] Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? *Ann Gastroenterol* 2018;31:413–24. <https://doi.org/10.20524/AOG.2018.0253>.
 - [24] Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, et al. Long-term Outcome of Early Combined Immunosuppression Versus Conventional Management in Newly Diagnosed Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:517–24. <https://doi.org/10.1093/ECCO-JCC/JJY014>.
 - [25] Beilman CL, Kirwin E, Ma C, et al. Early Initiation of Tumor Necrosis Factor Antagonist-Based Therapy for Patients With Crohn's Disease Reduces Costs Compared With Late Initiation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1515-1524.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.032>.
 - [26] Amezcaga AJ, Van Assche G. Practical Approaches to "Top-Down" Therapies for Crohn's Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:1–9. <https://doi.org/10.1007/S11894-016-0507-Z>.

- [27] Lindsay J, Punekar YS, Morris J, et al. Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease--modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:76–87. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2036.2008.03709.X>.
- [28] Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, et al. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology* 2001;120:1640–56. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.24884>.
- [29] European Medicines Agency (EMA). Darzalex. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS n.d.
- [30] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:718–79. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.008>.
- [31] d'Errico M, Pavlova M, Spandonaro F. The economic burden of obesity in Italy: a cost-of-illness study. *Eur J Health Econ* 2022;23:177–92. <https://doi.org/10.1007/S10198-021-01358-1>.
- [32] Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:944–50. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2016.05.002>.
- [33] Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8. <https://doi.org/10.1007/S11657-013-0136-1>.