Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways 2026; 27(1): 81-90
https://doi.org/10.7175/fe.v27i1.1615

ORIGINAL RESEARCH

# Impatto della formulazione sottocutanea di daratumumab nel trattamento del mieloma multiplo: aspetti farmacoeconomici della nuova formulazione

Cristina Pittella [1]

[1] Responsabile Unità Farmaci Antiblastici – Dipartimento Oncologico – A.R.N.A.S. Garibaldi Catania (Italia)

## ABSTRACT

BACKGROUND: The subcutaneous (SC) formulation of daratumumab substantially shortens administration time compared with the intravenous (IV) formulation and may therefore improve organizational efficiency and reduce treatment-related resource use in hematology units. This study aimed to compare the administration-related costs associated with SC and IV daratumumab at the Hematology Unit of ARNAS Garibaldi Hospital in Catania, Italy.

METHODS: A microcosting analysis was performed by adapting the methodology described by Federici et al. to the local setting. Published discrete event simulation (DES) scenarios from the same study were used to contextualize the potential organizational implications of SC versus IV administration. The analysis included healthcare professional time, materials required for preparation and administration, drug transport from the centralized antineoplastic drug unit to the day hospital, and healthcare waste disposal. Organizational and time parameters were replaced, whenever available, with 2025 real-world data from the study center.

RESULTS: In 2025, 118 patients with multiple myeloma were treated at the center, including 88 receiving daratumumab, of whom 86 received the SC formulation and were considered in this analysis. Mean body weight was 74.9 kg. Overall, 850 SC administrations were performed: 26 first, 26 second, and 798 subsequent administrations. Administration time was 5 minutes for SC daratumumab, compared with 420 minutes for the first IV infusion and 300 minutes for subsequent infusions. Observed administration-related costs for SC administration totaled € 16,048.00. In the counterfactual IV scenario, estimated costs would have been € 64,376.58, corresponding to estimated savings of € 48,328.58. Following the introduction of SC daratumumab in 2024, the number of treated patients had increased from 36 to 93 and remained broadly stable at 88 in 2025.

CONCLUSIONS: In this single-center analysis, SC daratumumab was associated with shorter administration times and lower organizational resource use, with the model estimating substantial savings in administration-related costs and a potential increase in treatment capacity. Because the comparison relied on a modeled counterfactual scenario, these findings should be confirmed in additional healthcare settings.

## Keywords

*Daratumumab; Multiple Myeloma; Microcosting; Subcutaneous; Intravenous*

## INTRODUZIONE

Il mieloma multiplo (MM) è una neoplasia ematologica in cui vi è proliferazione clonale di plasmacellule maligne nel midollo osseo, associata alla produzione di immunoglobuline monoclonali e a danno d'organo [1].

Rappresenta circa il 10% delle neoplasie ematologiche maligne e l'1% di tutte le neoplasie [1]. A livello globale, l'incidenza del MM è la terza tra i tumori ematologici dopo i linfomi non-Hodgkin e la leucemia [2], con circa 190.000 nuovi casi ogni anno. Inoltre, ogni anno miete più di 120.000 vittime [2].

In Italia, sono stati stimati circa 6.600-6.700 nuovi casi di MM per l'anno 2024 [3], mentre, secondo dati riferiti al 2022, la prevalenza risulta essere di 29,6 pazienti per 100.000 persone e si stimano circa 4.000 decessi all'anno dovuti a questa patologia [4].

**Corresponding author:**
Cristina Pittella
cpittella@arnasgaribaldi.it

Received: 31 July 2026
Accepted: 9 November 2026
Published: 18 November 2026

© 2026 The Authors. Published by SE*Ed* srl. This is an open access article under the CC BY-NC 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0)

In Sicilia, secondo dati risalenti al 2020, si registrano ogni anno circa 350 nuovi casi di MM, mentre la prevalenza stimata si attesta sui 4.000 pazienti [5].

L'incidenza risulta leggermente più elevata nel sesso maschile rispetto a quello femminile [2]. La malattia colpisce prevalentemente soggetti anziani, con un'età mediana alla diagnosi compresa tra 65 e 70 anni [6].

Le principali manifestazioni cliniche sono tradizionalmente riassunte nell'acronimo CRAB (*Calcium elevation, Renal dysfunction, Anemia, Bone lesions*), che identifica rispettivamente ipercalcemia, insufficienza renale, anemia e lesioni ossee osteolitiche [1].

Nonostante il mieloma multiplo rimanga una patologia cronica e tuttora non guaribile nella maggior parte dei casi, la prognosi dei pazienti è profondamente cambiata negli ultimi due decenni [7]. Grazie all'introduzione di terapie innovative, la sopravvivenza mediana, inferiore a quattro anni negli anni Novanta [8], supera oggi frequentemente i dieci anni, con un significativo miglioramento della qualità di vita e degli esiti clinici a lungo termine [1,9].

Tra queste, daratumumab, anticorpo monoclonale umano IgG1κ diretto contro l'antigene CD38, ha rappresentato una delle innovazioni più rilevanti nella storia terapeutica della malattia, sia nelle fasi di nuova diagnosi sia nelle forme recidivate o refrattarie [10].

I principali studi registrativi hanno dimostrato come l'aggiunta di daratumumab agli schemi terapeutici standard determini un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS), della profondità di risposta e dei tassi di negativizzazione della malattia minima residua (MRD) [11–17], oggi riconosciuta come uno dei più importanti fattori prognostici nel MM.

La formulazione originaria del farmaco prevedeva la somministrazione per via endovenosa (EV) [10], caratterizzata da tempi di infusione particolarmente lunghi, soprattutto durante la prima somministrazione, che poteva richiedere da 6 a 8 ore, con necessità di monitoraggio prolungato, elevato impiego di risorse ospedaliere e possibile comparsa di reazioni correlate all'infusione (*Infusion-Related Reactions*, IRR), quali dispnea, tosse, broncospasmo, congestione nasale e febbre.

La formulazione sottocutanea (SC) associa una dose fissa di 1.800 mg di daratumumab alla ialuronidasi ricombinante umana e viene somministrata mediante iniezione addominale della durata di circa 3-5 minuti [18]. Lo studio registrativo COLUMBA [19] ha dimostrato la non inferiorità della formulazione SC rispetto alla formulazione EV in termini di efficacia clinica, concentrazioni plasmatiche e profilo di sicurezza, evidenziando inoltre una riduzione dell'incidenza delle reazioni correlate alla somministrazione. Le eventuali reazioni locali nel sito di iniezione risultano generalmente lievi e transitorie.

L'obiettivo della presente analisi è confrontare i costi accessori derivanti dalla somministrazione sottocutanea di daratumumab con quelli derivanti dalla somministrazione endovenosa mediante una metodologia di microcosting supportata da un modello DES (*Discrete Event Simulation*), un metodo di modellizzazione statistica e computazionale che simula il flusso dei pazienti e le dinamiche di un sistema sanitario in base al verificarsi di eventi specifici nel tempo in modo continuo, anziché in cicli fissi.

## METODI

L'analisi ha incluso solo i pazienti con mieloma multiplo trattati con daratumumab per via sottocutanea presso l'ARNAS Garibaldi nel 2025. A partire dalle somministrazioni osservate in questa coorte, è stato costruito uno scenario controfattuale nel quale si è ipotizzato che le medesime somministrazioni, mantenendone invariati numero e sequenza, fossero effettuate per via endovenosa. Il confronto tra lo scenario osservato SC e quello controfattuale EV è stato utilizzato per stimare le differenze nei tempi, nell'impiego di risorse ospedaliere e nei costi correlati alla somministrazione.

Per quantificare tale impatto è stata effettuata una valutazione di microcosting applicando alla realtà dell'ARNAS Garibaldi i risultati del modello sviluppato dal CERGAS-SDA Bocconi nello studio di Federici e colleghi [20]. Per un'analisi approfondita dei metodi utilizzati si rimanda direttamente alla fonte. In breve, si tratta dell'applicazione di una metodologia di microcosting supportata da un modello DES. Gli elementi principali della modellizzazione DES sono eventi, entità, attributi e risorse. Gli eventi si verificano in un determinato momento e possono influenzare le entità e le risorse. Le entità sono oggetti del modello che consumano risorse quando si verifica un evento (ad esempio, pazienti, medici e infermieri). Alle entità possono essere associati attributi specifici che influenzano il loro comportamento nell'ambiente di simulazione (ad esempio, le condizioni di un paziente o la gravità della sua

patologia). Infine, le risorse sono oggetti che vengono consumati dalle entità durante un evento. Quando queste risorse sono considerate limitate, diverse entità competono per ottenerle, generando liste d'attesa e aumentando i tempi di attesa.

Nel lavoro di Federici e collaboratori, il modello DES è stato utilizzato per quantificare l'impatto della via di somministrazione sull'utilizzo di risorse limitate, sulle liste d'attesa e sui tempi di attesa in un centro infusionale tipo. Nella presente analisi non è stata effettuata una nuova simulazione DES calibrata sui dati dell'ARNAS Garibaldi.

Nello studio di Federici e collaboratori, l'analisi era finalizzata a misurare l'utilizzo delle risorse ospedaliere e, a partire dall'analisi di 6 centri, era stato modellizzato un centro infusionale tipo, stimandone il consumo di risorse e i relativi costi.

Ai fini della presente analisi, che è stata condotta secondo la prospettiva dell'ospedale, il confronto economico è stato effettuato mediante microcosting, sostituendo, ove disponibili, i parametri organizzativi e temporali con dati real-world dell'ARNAS Garibaldi. Gli scenari

| Formulazione | Fase considerata | Prima somministrazione | Somministrazioni successive | Fonte |
|---|---|---|---|---|
| **Daratumumab EV** | Desametasone 20 mg in NaCl 0,9% 100 mL | 10 min | 10 min | Protocollo ARNAS Garibaldi |
| | Lavaggio con NaCl 0,9% 100 mL | 10 min | 10 min | Protocollo ARNAS Garibaldi |
| | Infusione di daratumumab EV | 390 min | 270 min | RCP [10], con applicazione della velocità di infusione scalare |
| | Lavaggio post-infusione con NaCl 0,9% 100 mL | 10 min | 10 min | Protocollo ARNAS Garibaldi |
| | **Tempo totale** | **420 min** | **300 min** | |
| **Daratumumab SC** | Iniezione sottocutanea di daratumumab 1.800 mg | 5 min | 5 min | RCP [18] |
| | **Tempo totale** | **5 min** | **5 min** | |

**Tabella I.** *Fasi e tempi considerati per la somministrazione di daratumumab EV e SC secondo il protocollo dell'ARNAS Garibaldi e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [10,18]. Desametasone non è stato conteggiato per daratumumab SC in quanto viene somministrato in formulazione orale presso il domicilio del paziente: pertanto non viene considerato nel computo dei tempi di somministrazione*

EV = endovenoso; RCP = Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto; SC = sottocutaneo

| Formulazione | Dispositivo impiegato | Numero di dispositivi | Costo complessivo (€) |
|---|---|---|---|
| **Daratumumab EV** | Soluzione di NaCl 0,9%, 500 mL | 1 | 1,00 |
| | Spike | 4 | 6,80 |
| | Siringa Luer-Lock, 50 mL | 2 | 0,38 |
| | Connettore con filtro | 1 | 7,90 |
| | Telino sterile | 1 | 2,10 |
| | Busta per il trasporto | 1 | 0,90 |
| | Soluzione di NaCl 0,9%, 100 mL | 1 | 0,60 |
| | Deflussore per somministrazione | 1 | 10,00 |
| | Ago-cannula | 1 | 0,34 |
| | **Totale daratumumab EV** | **13** | **30,02** |
| **Daratumumab SC** | Spike | 1 | 1,70 |
| | Set per bolo | 1 | 2,50 |
| | Siringa Luer-Lock, 20 mL | 1 | 0,10 |
| | Ago G26/13 mm | 1 | 0,05 |
| | Telino sterile | 1 | 2,10 |
| | Busta per il trasporto | 1 | 0,90 |
| | **Totale daratumumab SC** | **6** | **7,35** |

**Tabella II.** *Materiali e relativi costi complessivi considerati per l'allestimento e la somministrazione di daratumumab EV e SC. I costi sono comprensivi di IVA*

EV = endovenoso; SC = sottocutaneo

organizzativi relativi a saturazione delle postazioni, liste e tempi di attesa derivano invece dal modello DES pubblicato da Federici e collaboratori e sono stati utilizzati come riferimento per contestualizzare le potenziali implicazioni organizzative della diversa via di somministrazione.

I differenti tempi di somministrazione associati alle prime infusioni endovenose, alle infusioni successive e alla formulazione sottocutanea sono stati calcolati secondo il protocollo dell'ARNAS Garibaldi e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto come riportato nella Tabella I.

Inoltre, l'analisi ha considerato il costo del tempo del personale sanitario, dei materiali utilizzati per l'allestimento e la somministrazione della terapia, del trasporto dei farmaci dall'Unità Farmaci Antiblastici (UFA) al day hospital e dello smaltimento dei rifiuti sanitari.

In particolare, i costi dei materiali, riferiti all'anno 2025, sono stati calcolati come somma dei costi sostenuti dall'ARNAS Garibaldi per l'acquisto dei singoli dispositivi impiegati nell'allestimento e nella somministrazione del farmaco nella formulazione endovenosa e nella formulazione sottocutanea (Tabella II).

Per quanto concerne, invece, i costi relativi al tempo del personale, al trasporto e allo smaltimento, sono stati utilizzati i costi derivati dall'analisi di microcosting condotta nell'ambito dello studio di Federici e colleghi [20] inclusi i dati di dettaglio relativi al personale, al trasporto e allo smaltimento successivamente resi pubblici da SDA Bocconi [21] (Tabella III e Figura 1).

A parità di durata complessiva, il costo del personale è stato valorizzato separatamente per la seconda infusione e per quelle successive, poiché la seconda richiede un monitoraggio più intenso per il maggior rischio di reazioni correlate all'infusione.

I costi di cessione del farmaco al SSN sono invece coperti da vincoli di confidenzialità.

L'analisi di sensibilità è stata effettuata facendo variare i parametri di ±20%.

| Costi | Daratumumab EV | | | Daratumumab SC |
|---|---|---|---|---|
| | Prima infusione (€) | Seconda infusione (€) | Terza infusione e successive (€) | Iniezione SC (€) |
| Costo tempo personale | 56,70 | 47,24 | 43,68 | 10,68 |
| Costo materiali | 30,02 | 30,02 | 30,02 | 7,35 |
| Costo trasporto | 1,17 | 1,17 | 1,17 | 0,79 |
| Costo smaltimento | 0,36 | 0,36 | 0,36 | 0,06 |
| Costo totale | 88,25 | 78,79 | 75,23 | 18,88 |

**Tabella III.** *Costi unitari per singola somministrazione di daratumumab EV e SC utilizzati nel modello di microcosting*
EV = endovenoso; SC = sottocutaneo

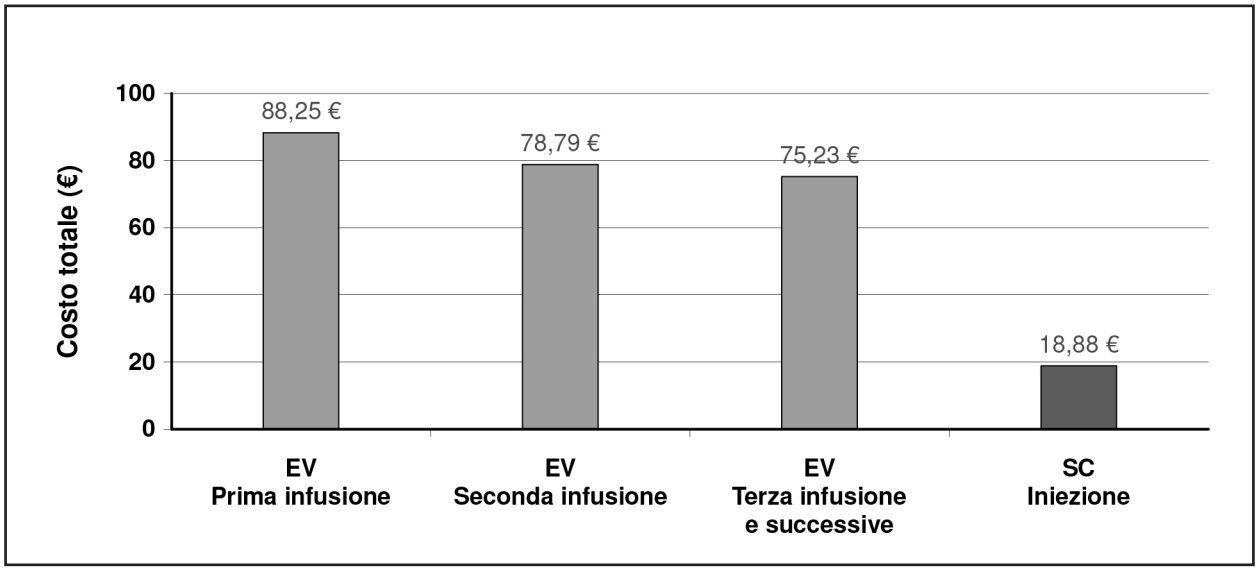



**Figura 1.** *Costi unitari totali per singola somministrazione di daratumumab EV e SC utilizzati nel modello di microcosting*
EV = endovenoso; SC = sottocutaneo

## RISULTATI

Presso l'UOC di Oncoematologia dell'ARNAS Garibaldi di Catania nel 2025 sono stati trattati 118 pazienti affetti da MM, di cui 88 in terapia con daratumumab; 86 di questi ricevevano la formulazione SC e sono descritti nella Tabella IV.

In concomitanza con l'introduzione della formulazione sottocutanea nel 2024, il numero di pazienti trattati con daratumumab presso il centro è aumentato da 36, registrati nell'anno precedente, a 93, mentre il 2025 ha visto una sostanziale stabilizzazione del numero di pazienti (88). Secondo quanto riferito dal centro, prima dell'introduzione della formulazione sottocutanea i vincoli organizzativi e la limitata disponibilità delle postazioni infusionali non consentivano di trattare un numero analogo di pazienti.

| Caratteristiche | Valori | Percentuale | Deviazione standard |
|---|---|---|---|
| Pazienti con MM trattati con daratumumab SC (n) | 86 | | |
| • Femmine | 36 | 41,86% | |
| • Maschi | 50 | 58,14% | |
| Età media (anni) | 69,5 | | 8,62 |
| • Femmine | 70,9 | | |
| • Maschi | 68,5 | | |
| Peso medio (kg) | 74,9 | | 14,77 |
| Pazienti in I linea (n) | 76 | | |
| • Femmine | 35 | 46,05% | |
| • Maschi | 41 | 53,95% | |
| Pazienti in II linea (n) | 10 | | |
| • Femmine | 1 | 10% | |
| • Maschi | 9 | 90% | |
| Somministrazioni totali (n) | 850 | | |
| • Prime somministrazioni | 26 | 3,05% | |
| • Seconde somministrazioni | 26 | 3,05% | |
| • Somministrazioni successive | 798 | 93,90% | |
| • N. somministrazioni medie per paziente | 9,88 | | 4,74 |

**Tabella IV.** *Caratteristiche dei pazienti con MM trattati con daratumumab SC e distribuzione delle somministrazioni effettuate presso l'UOC di Oncoematologia dell'ARNAS Garibaldi di Catania nel 2025*
MM = mieloma multiplo; SC = sottocutaneo

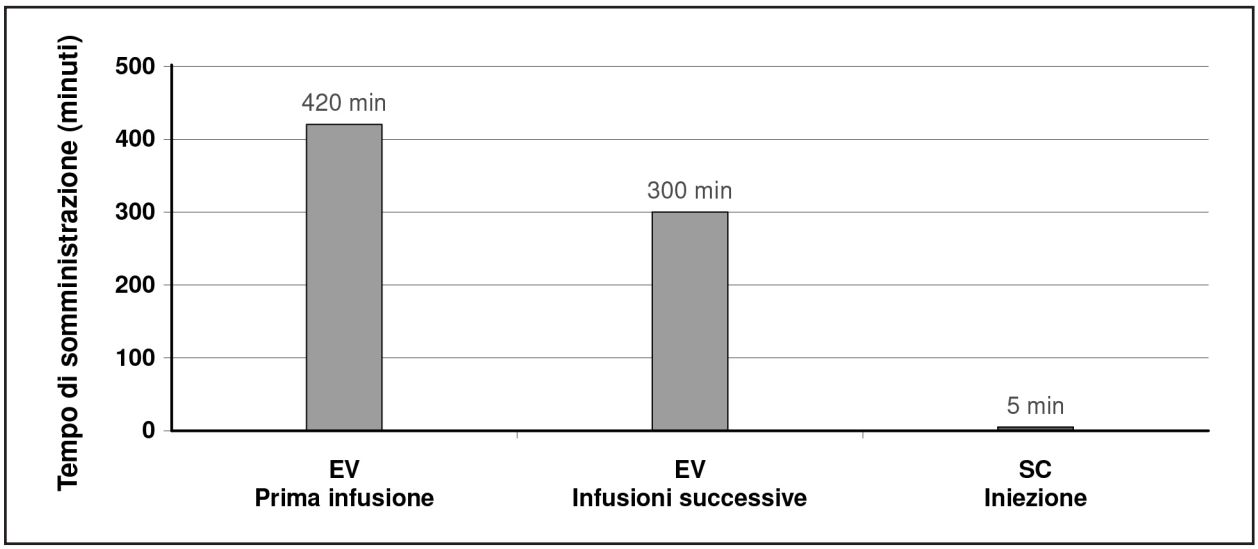



**Figura 2.** *Tempi unitari di somministrazione di daratumumab EV e SC secondo il protocollo dell'ARNAS Garibaldi e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La formulazione SC determina una riduzione teorica del tempo di somministrazione di 415 minuti rispetto alla prima infusione EV e di 295 minuti rispetto alle infusioni EV successive.*
EV = endovenoso; SC = sottocutaneo

In particolare, la formulazione SC consente di ridurre il tempo di somministrazione da circa 420 minuti per la prima infusione endovenosa e da circa 300 minuti per le infusioni successive a soli 5 minuti di iniezione. A ciò si aggiungono, secondo il protocollo locale, la gestione domiciliare della premedicazione orale per la formulazione SC, l'eliminazione dell'accesso venoso e del lavaggio pre- e post-infusione e la riduzione delle attività e dei rischi correlati alla gestione dell'accesso vascolare.

Il confronto grafico dei tempi unitari di somministrazione è riportato nella Figura 2.

Applicando il modello di microcosting all'attività svolta presso l'ARNAS Garibaldi, è emerso che i costi accessori associati alle 850 somministrazioni sottocutanee effettuate nel 2025 ammontano complessivamente a € 16.048,00 (Tabella V).

Qualora le medesime somministrazioni fossero state effettuate mediante formulazione endovenosa, i costi organizzativi e assistenziali sarebbero stati pari a € 64.376,58, così suddivisi: 26 prime infusioni (€ 2.294,50), 26 seconde infusioni (€ 2.048,54) e 798 infusioni successive (€ 60.033,54).

Includendo nell'analisi anche il costo del farmaco (non compreso nelle valutazioni della Tabella III), il passaggio dalla formulazione endovenosa al dosaggio di 16 mg/kg alla formulazione sottocutanea ridurrebbe l'aggravio per il SSN di € 20.629,14.

L'adozione della formulazione sottocutanea ha pertanto generato un risparmio stimato di € 48.328,58, attribuibile all'ottimizzazione delle risorse impiegate nei processi di preparazione, somministrazione e gestione del trattamento.

Al fine di una valutazione più ampia è stata effettuata un'analisi di sensibilità deterministica considerando i principali driver di costo.

L'analisi di sensibilità deterministica ha confermato il vantaggio economico della formulazione SC in tutti gli scenari esplorati. Variando del ±20% il costo del personale, il risparmio stimato è risultato compreso tra € 42.632,36 e € 54.024,80; variando del ±20% il costo dei materiali, il risparmio stimato si collocherebbe tra € 44.474,68 e € 52.182,48. I risultati completi delle analisi di sensibilità e degli scenari organizzativi sono riportati nel Materiale Supplementare.

## DISCUSSIONE

Il mieloma multiplo è una neoplasia caratterizzata da un decorso generalmente cronico e recidivante, nel quale si alternano periodi di remissione e successive ricadute [1]. Sebbene l'andamento clinico sia estremamente eterogeneo, la maggior parte dei pazienti sperimenta una progressiva riduzione della durata delle risposte terapeutiche e una crescente resistenza ai trattamenti [22]. Negli ultimi due decenni, tuttavia, l'introduzione di nuove classi di farmaci ha profondamente modificato la storia naturale della malattia, consentendo di ottenere remissioni sempre più profonde e durature e determinando un significativo miglioramento della sopravvivenza [8], che parallelamente ha aumentato la domanda di risorse assistenziali.

La scelta terapeutica è oggi guidata da molteplici fattori, tra cui lo stadio della malattia, il profilo biologico e citogenetico, l'età del paziente, la presenza di comorbilità e il grado di fragilità [23].

In questo contesto si inserisce daratumumab, anticorpo monoclonale IgG1κ completamente umano diretto contro il CD38, una glicoproteina altamente espressa sulla superficie delle plasmacellule neoplastiche [10,18].

Nelle forme recidivate o refrattarie è stato dimostrato che l'aggiunta di daratumumab alle combinazioni terapeutiche standard determina una significativa riduzione del rischio di pro-

| Somministrazione | Somministrazioni (n) | Costo unitario SC (€) | Costo totale SC (€) | Costo unitario EV (€) | Costo totale EV (€) | Risparmio stimato con SC (€) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prima | 26 | 18,88 | 490,88 | 88,25 | 2.294,50 | 1.803,62 |
| Seconda | 26 | 18,88 | 490,88 | 78,79 | 2.048,54 | 1.557,66 |
| Terza e successive | 798 | 18,88 | 15.066,24 | 75,23 | 60.033,54 | 44.967,30 |
| **Totale** | **850** | **—** | **16.048,00** | **—** | **64.376,58** | **48.328,58** |

**Tabella V.** *Confronto tra i costi accessori osservati per le somministrazioni sottocutanee di daratumumab e quelli stimati nello scenario controfattuale in cui le medesime somministrazioni fossero state effettuate per via endovenosa. I costi comprendono il tempo del personale sanitario, i materiali, il trasporto e lo smaltimento. Il costo del farmaco non è incluso. Lo scenario EV è stato stimato applicando alle 850 somministrazioni osservate i costi unitari previsti per la prima, la seconda e le successive infusioni endovenose*
EV = endovenoso; SC = sottocutaneo

gressione o morte, un aumento dei tassi di risposta completa e una maggiore profondità di risposta rispetto ai trattamenti convenzionali [12,13]. Benefici simili sono stati osservati anche nei pazienti con nuova diagnosi [14–17].

Uno degli aspetti più rilevanti associati all'impiego di daratumumab è rappresentato dall'aumento dei tassi di negatività della malattia minima residua (MRD) [24], che costituisce uno dei più importanti fattori prognostici nel mieloma multiplo, essendo associato a una maggiore sopravvivenza libera da progressione e a una più lunga sopravvivenza globale [25].

In generale, la drastica riduzione dei tempi di trattamento è in grado di determinare importanti vantaggi per pazienti e *caregiver*, riducendo il tempo trascorso in ospedale, le assenze lavorative e lo stress correlato alla terapia. Contestualmente, la formulazione SC può ottimizzare le risorse ospedaliere, grazie alla riduzione del tempo di occupazione delle postazioni di day hospital, del carico assistenziale infermieristico e delle attività e dei rischi correlati alla gestione dell'accesso venoso. Tali benefici possono contribuire ad aumentare la capacità di trattamento dei centri ematologici, ottimizzando l'impiego delle risorse e delle postazioni disponibili.

Il valore aggiunto della formulazione SC deriva pertanto non dal costo diretto del farmaco, bensì dalla riduzione dei costi organizzativi associati a preparazione, somministrazione e monitoraggio della terapia.

I risultati della presente analisi suggeriscono che la formulazione sottocutanea sia associata a tempi di somministrazione sostanzialmente inferiori rispetto alla formulazione endovenosa e a un minore assorbimento stimato di risorse organizzative e assistenziali. Nell'esperienza dell'ARNAS Garibaldi, le 850 somministrazioni sottocutanee effettuate nel 2025 hanno determinato costi accessori pari a € 16.048,00, rispetto ai € 64.376,58 stimati nello scenario controfattuale in cui le stesse somministrazioni fossero state effettuate mediante la formulazione endovenosa, con un risparmio stimato complessivo di € 48.328,58.

Includendo nell'analisi anche il costo del farmaco, il passaggio dalla formulazione endovenosa al dosaggio di 16 mg/kg alla formulazione sottocutanea non modificherebbe i costi in modo sostanziale, riducendo l'aggravio per il SSN di € 20.629,14. In effetti i risparmi più rilevanti sono da attribuire ad altre voci di spesa, come illustrato sopra.

Oltre al beneficio economico diretto, la formulazione sottocutanea è risultata associata a un miglioramento dell'efficienza organizzativa del centro, consentendo una riduzione del tempo di occupazione delle poltrone di day hospital, una diminuzione del carico assistenziale del personale sanitario e quindi un aumento della capacità di trattamento a parità di risorse disponibili. Tale miglioramento organizzativo trova riscontro nell'andamento dei volumi di attività del centro: in concomitanza con l'introduzione della formulazione sottocutanea nel 2024, il numero di pazienti trattati con daratumumab è aumentato da 36 nell'anno precedente a 93, mantenendosi su valori similari nel 2025, quando sono stati trattati 88 pazienti. L'incremento dei volumi osservato temporalmente dopo l'introduzione della formulazione SC è coerente con una maggiore capacità organizzativa del centro; tuttavia, il disegno dello studio non consente di stabilire un rapporto causale, né di escludere il contributo di altri fattori, quali l'evoluzione delle indicazioni terapeutiche e le variazioni nei flussi di pazienti.

Occorre inoltre considerare che la riduzione del tempo trascorso presso il centro, documentata con la formulazione sottocutanea rispetto a quella endovenosa, può ridurre l'impatto del trattamento sulle attività quotidiane e lavorative dei pazienti e dei caregiver e, potenzialmente, i costi indiretti associati alla perdita di produttività. In effetti, uno studio osservazionale europeo [26] ha documentato, mediante un questionario online, che pazienti con nuova diagnosi di MM presentano elevati livelli di assenteismo e costi di produttività sia per i pazienti sia per i caregiver nel primo anno dopo la diagnosi.

Un confronto con il precedente studio italiano multicentrico di Pradelli e collaboratori [27] evidenzia alcune differenze nei valori assoluti dei costi di somministrazione, pur confermando la medesima direzione dell'effetto a favore della formulazione sottocutanea. Nel presente studio, i costi accessori per singola somministrazione di daratumumab SC sono risultati pari a € 18,88, rispetto a € 75,23-88,25 per la formulazione EV, a seconda della fase di trattamento; nello studio di Pradelli e collaboratori, il costo medio per somministrazione era invece pari a € 34,90 per la formulazione SC e € 80,33 per quella EV. La maggiore differenza osservata per la formulazione SC sembra riconducibile principalmente al diverso perimetro di costo e alle modalità di valorizzazione delle risorse. Nell'analisi di Pradelli e collaboratori erano infatti inclusi, oltre al tempo del personale e ai materiali, il costo di utilizzo della postazione infusionale e una quota di costi generali ospedalieri; questi ultimi venivano valorizzati mediante una maggiorazione del 25% dei costi intermedi. Inoltre, il costo medio dei materiali per la somministrazione SC risultava superiore a quello rilevato presso l'ARNAS Garibaldi,

mentre il costo del personale era sostanzialmente sovrapponibile tra i due studi. Nella presente analisi, infatti, il costo del personale per la SC è pari a € 10,68, mentre Pradelli e collaboratori riportano un valore medio di circa € 10,39; al contrario, i materiali incidono per € 7,35 nel presente studio e per circa € 17,45 nello studio multicentrico.

Le differenze metodologiche riguardano anche la dimensione temporale. Nella presente analisi, i 5 minuti attribuiti alla formulazione SC rappresentano il tempo di somministrazione mediante iniezione secondo il protocollo locale, mentre per la formulazione EV sono considerati 420 minuti per la prima infusione e 300 minuti per quelle successive. Pradelli e collaboratori, adottando invece un disegno time-and-motion, hanno misurato dimensioni temporali più ampie dell'intero percorso assistenziale: il paziente trascorreva mediamente 4,85 ore nel centro con la formulazione EV e 1,08 ore con la SC; il tempo attivo del personale sanitario era rispettivamente di 49,38 e 20,37 minuti, mentre la postazione infusionale risultava occupata per 4,85 e 0,99 ore. Tali valori non sono pertanto direttamente sovrapponibili ai tempi di somministrazione utilizzati nella presente analisi, poiché nello studio di Pradelli il computo comprendeva anche attività precedenti e successive alla somministrazione, quali la valutazione dei parametri del paziente, il monitoraggio, la pulizia della postazione, lo smaltimento dei rifiuti e la riallocazione dei materiali.

Nel complesso, le differenze osservate tra i due studi sembrano quindi riflettere soprattutto differenti confini di analisi, modalità di valorizzazione delle risorse e caratteristiche organizzative locali. Tale interpretazione è coerente con l'ampia variabilità dei costi assoluti riportata dallo stesso lavoro di Pradelli e collaboratori tra i tre centri partecipanti, nei quali il costo della somministrazione SC variava da € 20,92 a € 48,31. Nonostante tale eterogeneità, entrambi gli studi indicano in modo concordante che il passaggio dalla formulazione EV alla SC riduce significativamente il consumo di risorse organizzative e assistenziali e i relativi costi di somministrazione.

Anche la survey condotta nei centri dello studio COLUMBA [28] ha mostrato una riduzione del tempo di occupazione della poltrona infusionale con la formulazione SC rispetto alla EV,che risultava essere di circa il 97%, con una potenziale riduzione del burden per pazienti e caregiver.

Infine, il costo dello smaltimento dei rifiuti, riportato nella Tabella III ed estrapolato dallo studio, è stato calcolato anche per l'ARNAS Garibaldi e ammonta a € 0,34 per la somministrazione endovenosa e € 0,06 per la somministrazione sottocutanea. Il calcolo deriva dal costo sostenuto dall'ARNAS Garibaldi per lo smaltimento dei rifiuti pari a € 1,41/kg e dal peso dei rifiuti derivanti dalla somministrazione endovenosa, di circa 240 g, e dalla somministrazione sottocutanea, di circa 42 g. L'impatto economico della variabilità di costo è irrilevante e, pertanto, si predilige riportare il dato dello studio di Federici e collaboratori, in quanto derivato dalla media dei costi di smaltimento di 6 centri ospedalieri italiani.

Il presente studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. In primo luogo, l'analisi è stata condotta in un singolo centro, l'ARNAS Garibaldi di Catania, utilizzando dati riferiti all'attività del 2025; pertanto, i risultati potrebbero non essere direttamente generalizzabili ad altre strutture caratterizzate da differenti volumi di attività, modelli organizzativi, costi di approvvigionamento e modalità di gestione del day hospital. Tuttavia, l'analisi di sensibilità mostra che il vantaggio economico stimato della formulazione SC si mantiene negli scenari esplorati. L'aumento del numero di pazienti trattati osservato dopo l'introduzione della formulazione SC è coerente con il miglioramento della capacità organizzativa riferito dagli operatori del centro, che hanno evidenziato come la riduzione dei tempi di somministrazione abbia reso disponibili più postazioni per il trattamento. Sebbene non sia possibile escludere il contributo di altri fattori, quali l'evoluzione delle indicazioni terapeutiche e le variazioni nei flussi di pazienti, il cambiamento della via di somministrazione sembra aver avuto un ruolo rilevante nell'ampliamento della capacità di presa in carico. Inoltre, la struttura del modello DES è stata derivata da un precedente studio e adattata al contesto locale sostituendo i parametri organizzativi e temporali disponibili, mentre alcuni costi, tra cui quelli relativi al personale, al trasporto e allo smaltimento, sono stati mantenuti dalla fonte originaria. Un ulteriore limite è rappresentato dalla natura modellistica e controfattuale del confronto: i costi della formulazione endovenosa sono stati stimati ipotizzando che le 850 somministrazioni sottocutanee fossero state effettuate per via endovenosa, anziché essere rilevati prospetticamente in due gruppi contemporanei di pazienti. Di conseguenza, eventuali variazioni nella durata reale delle infusioni, nelle procedure assistenziali, nella premedicazione e nell'impiego di risorse potrebbero aver influenzato la stima del risparmio. Sebbene l'analisi di sensibilità deterministica e le analisi di scenario consentano di esplorare la robustezza dei risultati rispetto a variazioni dei principali parametri, esse non

esauriscono l'incertezza associata alla trasferibilità delle stime ad altri contesti organizzativi né quella derivante dalla natura controfattuale del confronto. Infine, sebbene la struttura del modello DES sia stata mantenuta per rappresentare l'assorbimento delle risorse e le implicazioni organizzative, nella presente analisi il confronto economico si basa prevalentemente sull'applicazione di parametri di microcosting alle somministrazioni osservate; il contributo specifico della componente di simulazione deve pertanto essere interpretato alla luce di tale adattamento.

## CONCLUSIONI

Il mieloma multiplo continua a rappresentare una rilevante sfida clinica e sanitaria a livello globale. Tuttavia, i progressi terapeutici degli ultimi anni hanno modificato radicalmente la storia naturale della malattia. Tra questi, daratumumab ha assunto un ruolo di primo piano grazie alla sua elevata efficacia, al favorevole profilo di sicurezza e alla capacità di migliorare significativamente la sopravvivenza dei pazienti. L'integrazione del farmaco nei principali schemi terapeutici ha contribuito a ridefinire gli standard di cura del mieloma multiplo, aprendo nuove prospettive per il trattamento personalizzato della malattia.

Nel complesso, l'esperienza dell'ARNAS Garibaldi mostra che la formulazione sottocutanea di daratumumab può ridurre i tempi di somministrazione e i costi organizzativi rispetto alla formulazione endovenosa, migliorando l'efficienza del percorso assistenziale. Tali risultati, insieme alle evidenze già disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza della formulazione SC, ne supportano il valore nella gestione del mieloma multiplo. La trasferibilità delle stime economiche dovrà tuttavia essere verificata in altri contesti organizzativi.

**Conflicts of interest**
CP declares no conflicts of interest with the manufacturer of the medicinal product referred to in the article.

**Funding**
Medical writing support and journal fees (APC) for this manuscript was unconditionally funded by Johnson & Johnson and provided by SE*Ed* Srl SB. Johnson & Johnson had no influence on the manuscript content or the authors' decision to publish.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2024; 99: 1802-24; https://doi.org/10.1002/ajh.27422
2. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. Globocan 2022. Multiple myeloma. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf. Published 2022. Accessed July 2, 2026
3. AIOM, AIRTUM, AIOM Fondazione, et al. I numeri del cancro in Italia. AIOM. https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/. Published 2024. Accessed July 2, 2026
4. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. Globocan 2022. Italy. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/380-italy-fact-sheet.pdf. Published 2022. Accessed July 2, 2026
5. ANSA A. Tumori: "Mieloma ti sfido", campagna Ail approda a Catania - Sicilia. Agenzia ANSA. https://www.ansa.it/sicilia/notizie/sanita_sicilia/2020/10/27/tumori-mieloma-ti-sfido-campagna-ail-approda-a-catania_fea8c171-db12-497e-9cc0-345d397adad6.html. Published October 27, 2020. Accessed July 2, 2026
6. Moreau P, Miguel JS, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2013; 24: vi133-37; https://doi.org/10.1093/annonc/mdt297
7. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2021; 32: 309-22; https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014
8. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, et al. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1558; https://doi.org/10.3390/cancers15051558
9. Mina R, Mangiacavalli S, Rossini B, et al. Multiple Myeloma in Italy: An Epidemiological Model by Treatment Line and Refractoriness Status. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025; 25: e253-61; https://doi.org/10.1016/j.clml.2024.12.012

10. AIFA. Darzalex 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione endovenosa - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000053454. Accessed July 9, 2026

11. AIFA. Darzalex - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/organizzazione/1306/farmaci/44885/stampati/RCP. Published 2022. Accessed June 18, 2026

12. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1590-99; https://doi.org/10.1200/JCO.22.00940

13. Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CASTOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1600-1609; https://doi.org/10.1200/JCO.21.02734

14. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1582-96; https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6

15. Mateos M-V, San-Miguel J, Cavo M, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone with or without daratumumab in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): final analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2025; 26: 596-608; https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00018-X

16. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 29-38; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1

17. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020; 136: 936-45; https://doi.org/10.1182/blood.2020005288

18. AIFA. Darzalex 1800 mg soluzione iniettabile - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000053455. Accessed July 9, 2026

19. Iida S, Ishikawa T, Min CK, et al. Subcutaneous daratumumab in Asian patients with heavily pretreated multiple myeloma: subgroup analyses of the noninferiority, phase 3 COLUMBA study. *Ann Hematol* 2021; 100: 1065-77; https://doi.org/10.1007/s00277-021-04405-2

20. Federici C, Rognoni C, Costa F, et al. Use of Resource Modeling to Quantify the Organizational Impact of Subcutaneous Formulations for the Treatment of Oncologic Patients: The Case of Daratumumab in Multiple Myeloma. *Clin Ther* 2022; 44: 1480-93; https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.09.006

21. Armeni P. Micro-costing e impatto organizzativo della formulazione SC di daratumumab

22. Yong K, Delforge M, Driessen C, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 2016; 175: 252-64; https://doi.org/10.1111/bjh.14213

23. Martino EA, Mele G, Vigna E, et al. Refining High-Risk Multiple Myeloma: Advancements in Genomic, Clinical, and Prognostic Criteria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2025; 17: e2025006; https://doi.org/10.4084/MJHID.2025.006

24. San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, et al. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood* 2022; 139: 492-501; https://doi.org/10.1182/blood.2020010439

25. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: 28-35; https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160

26. Gatopoulou X, Iraqi W, Morgan K, et al. The Burden of a Multiple Myeloma Diagnosis on Patients and Caregivers in the First Year: Western European Findings. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022; 14: 731-53; https://doi.org/10.2147/CEOR.S367458

27. Pradelli L, Massaia M, Todisco E, et al. Improved efficiency of daratumumab treatment of multiple myeloma adopting the subcutaneous route: A micro-costing analysis in three Italian hematology centers. *Cancer Med* 2023; 12: 21480-89; https://doi.org/10.1002/cam4.6699

28. Slavcev M, Spinelli A, Absalon E, et al. Results of a Time and Motion Survey Regarding Subcutaneous versus Intravenous Administration of Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021; 13: 465-73; https://doi.org/10.2147/CEOR.S302682