



ORIGINAL  
RESEARCH

# Pharmacoeconomic Comparison Between Dupilumab and Tralokinumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Italy: A Cost-per-Responder Analysis

Paolo Gisondi<sup>1</sup>, Andrea Chiricozzi<sup>2,3</sup>, Marcello Pani<sup>4</sup>, Massimiliano Povero<sup>5</sup>, Luca Castello<sup>5</sup>, Maria Paola Pedone<sup>6</sup>, Kerry Noonan<sup>7</sup>, Zhixiao Wang<sup>8</sup>, Roberta Di Turi<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Section of Dermatology and Venereology, Department of Medicine, University of Verona, Verona, Italy

<sup>2</sup> Dermatologia, Dipartimento Universitario di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

<sup>3</sup> U.O.C. Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy

<sup>4</sup> Hospital Pharmacy, Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Rome, Italy

<sup>5</sup> AdRes Health Economics and Outcomes Research, Turin, Italy

<sup>6</sup> Sanofi Italia, Milan, Italy

<sup>7</sup> Sanofi, Cambridge, MA, USA

<sup>8</sup> Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA

<sup>9</sup> Hospital Pharmacy, Dipartimento dei Servizi, ASL Roma 3, Italy

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** A cost-per-responder model was developed to compare the pharmacoeconomic value of dupilumab and tralokinumab, in combination with topical corticosteroids (TCS), for treating atopic dermatitis (AD) in Italy.

**METHODS:** An indirect treatment comparison (ITC) was conducted using placebo arms from the LIBERTY AD CAFÈ, LIBERTY AD CHRONOS, and ECZTRA studies as a common comparator to assess the efficacy of dupilumab versus tralokinumab in adult AD severe patients with inadequate responses to cyclosporine. Response was evaluated at 16 weeks using different clinical outcomes: proportion of patients achieving Eczema Area and Severity Index (EASI) improvement by more than 50/75/90%,  $\geq 4$ -point improvement in Itch Numeric Rating Scale (I-NRS 4), and Investigator's Global Assessment of clear/almost clear skin score (IGA 0/1). Number Needed to Treat (NNT) associated with each efficacy outcome was calculated for dupilumab and tralokinumab (versus best supportive care [BSC]) and multiplied by the 16-week cost of treatment in order to estimate the cost per additional responder over this period. Since ex-factory prices of dupilumab and tralokinumab may not reflect the actual transfer prices charged to healthcare facilities, a scenario analysis was conducted assuming hypothetical additional discounts between 0 and 60%. Finally, an additional scenario analysis was implemented by estimating the response rate at 52 weeks.

**RESULTS:** Dupilumab was more effective than tralokinumab across all assessed efficacy indicators. In the base case analysis, using EASI 50 as the efficacy indicator, the NNT for dupilumab was 3 patients compared to 8 patients for tralokinumab. The 16-week cost per responder was €15,595 for dupilumab and €41,587 for tralokinumab, resulting in a saving of €25,992 per patient treated effectively. In all scenario analyses, considering other efficacy indicators, dupilumab was found to be more cost-effective than tralokinumab, with savings ranging from €26,000 to €47,000 per responder, depending on the efficacy indicator considered. Dupilumab confirmed its economic advantage for all possible price reduction combinations with savings ranging from €1,000 to €56,000. The same results were also found in the 52-week endpoint analysis. Finally, assuming a fixed budget of €38 million, 1,725 additional patients can be treated effectively every year with dupilumab instead of tralokinumab.

**CONCLUSIONS:** The findings of this study demonstrate that dupilumab provides significantly greater efficacy improvements and economic benefits compared to tralokinumab in AD patients. These results underscore the pharmacoeconomic advantages of dupilumab for managing severe AD in Italy, emphasizing its potential as a preferred treatment option for healthcare decision-makers.

## Keywords

*Cost per responder; Atopic dermatitis; Dupilumab; Tralokinumab; Number Needed to Treat*

## INTRODUZIONE

La dermatite atopica (*Atopic Dermatitis* – AD), nota anche come eczema atopico, è la forma più comune di dermatite e si caratterizza per un intenso prurito, pelle secca e lesioni cutanee [1]. Una valutazione globale della gravità della AD risulta complessa a causa dell'e-

## Corresponding author

Massimiliano Povero  
m.povero@adreshe.com

Received: 29 January 2025

Accepted: 15 April 2025

Published: 08 May 2025



terogeneità del suo decorso, tuttavia la definizione della gravità si basa su estensione e localizzazione delle lesioni sulla pelle, intensità del prurito e significativo peggioramento della qualità di vita [2]. La AD si presenta generalmente nell'infanzia (15-30%) e può scomparire con la pubertà [1,2]. Tuttavia, non è raro che possa persistere fino all'età adulta [1,2] o manifestarsi in forma tardiva [3].

Il consenso generale riconosce un aumento globale della AD nei paesi più sviluppati negli ultimi 30 anni [4]. In Italia, la prevalenza della patologia si attesta in un range tra il 2% e l'8% nella popolazione adulta, con valori più alti nella popolazione pediatrica (10-20%) [1,4]. In particolare, le forme moderata e grave rappresentano rispettivamente il 36% e il 14,6% dei casi totali diagnosticati in Italia [4]. La patogenesi di questa malattia è multifattoriale e potrebbe dipendere da diversi fattori come la predisposizione genetica dell'individuo, un difetto della barriera dell'epidermide, fattori ambientali e stili di vita [1]. Data la natura cronica della malattia, l'impatto della AD sulla vita dei pazienti è considerevole e può portare a una notevole riduzione della qualità di vita con particolare disagio per la salute mentale e le relazioni interpersonali [5]. La malattia, infatti, può spesso causare disturbi del sonno dovuti al forte prurito, all'ansia e alla depressione con conseguente impatto sulle prestazioni lavorative e la produttività [5].

La diagnosi della patologia avviene con la misurazione dei segni e dei sintomi. L'*Itch Numeric Rating Scale* (I-NRS) è uno score soggettivo che valuta l'intensità del prurito (da 0 a 10 punti) avvertito dall'individuo [6]. Tra i criteri con cui misurare oggettivamente la gravità della AD esistono diversi score e i più utilizzati sono l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) e l'*Investigator's Global Assessment* (IGA) [7]. Il primo identifica l'AD da moderata a grave con punteggio EASI  $\geq 16$  oppure casi con EASI  $< 16$  ma con almeno una delle seguenti condizioni: i) localizzazione dei sintomi sul viso, sulle mani o sui genitali; ii) I-NRS  $> 7$ ; iii) disturbi del sonno con I-NRS  $> 7$ ; iv) riduzione della qualità di vita, valutata con il questionario *Dermatology Life Quality of Index* [4]. Il secondo è invece uno score basato sulla valutazione globale di 6 segni clinici (eritema, indurimento, papulazione, lichenificazione, essudazione e croste) da parte di uno specialista [8].

Poiché la forma moderata-grave non è adeguatamente controllabile con la terapia topica antinfiammatoria o fototerapia, sono necessarie delle terapie sistemiche [4]. Tra queste vi sono le terapie immunosoppressive come la ciclosporina A, l'utilizzo degli inibitori della Janus tirosin chinasi (JAK-I) e dei farmaci biologici quali tralokinumab e dupilumab (rimborsati in Italia) e lebrizumab (approvato in Europa, ma non ancora rimborsato in Italia al momento della sottomissione della presente analisi). Tutti e tre i biologici hanno dimostrato un'efficacia superiore a placebo [9-13]. In Italia, dupilumab è rimborsato, in monoterapia o in associazione con corticosteroidi topici (TCS), per la sola AD grave [14]. In particolare, proprio sulla popolazione affetta da AD grave, una recente *Network Meta-Analysis* (NMA) ha mostrato come tutti i principali indicatori di efficacia siano migliori nei pazienti trattati con dupilumab rispetto a quelli trattati con tralokinumab (in associazione a TCS) [15].

Scopo della seguente analisi è valutare se i benefici clinici dimostrati da dupilumab in letteratura siano economicamente sostenibili per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Sulla base del regime di rimborsabilità vigente in Italia, è stata quindi sviluppata un'analisi di *Cost per Responder* (CpR) per confrontare il beneficio clinico e economico di dupilumab e di tralokinumab in combinazione con TCS in pazienti adulti affetti da AD grave che non hanno risposto adeguatamente alla ciclosporina A, in Italia.

## METODI

### Modello e input clinici

L'analisi di CpR è stata condotta considerando la prospettiva del SSN Italiano tramite lo sviluppo di un modello in MS Excel®.

L'efficacia di dupilumab e di tralokinumab è stata valutata considerando tutti gli esiti clinici analizzati nella NMA di Guyot et al. [15]:

- percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento del punteggio EASI superiore al 50% (EASI 50), 75% (EASI 75) o 90% (EASI 90);
- percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento di almeno 4 punti nel punteggio I-NRS (I-NRS 4);
- percentuale di pazienti con punteggio IGA non superiore a 1 (IGA 0/1).

Coerentemente con il follow-up degli studi clinici inclusi nella NMA, come caso base sono stati valutati gli outcome clinici ed economici su un orizzonte temporale di 16 settimane.

Le stime di efficacia della NMA sono state elaborate confrontando i pazienti aggregati dello studio LIBERTY AD CAFÉ [11] e il sottogruppo non controllato con ciclosporina dello studio LIBERTY AD CHRONOS [12] (randomizzati a ricevere dupilumab o placebo in associazione con TCS) con i pazienti dello studio ECZTRA 7 [9], randomizzati a ricevere tralokinumab o placebo in associazione con TCS. Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione, la popolazione arruolata negli studi è stata giudicata comparabile e idonea per eseguire il confronto indiretto [15].

Il confronto di efficacia tra dupilumab e tralokinumab (ottenuto dalla NMA) è stato espresso in termini di *odds ratio* (OR) rispetto a placebo (Tabella I).

A partire da questi esiti per dupilumab e tralokinumab sono stati calcolati i seguenti indicatori:

1. risposta assoluta (*absolute response* – AR), ovvero la percentuale di pazienti che risponde a ciascun trattamento (placebo incluso). Questi valori sono stati derivati moltiplicando l'efficacia assoluta del ramo placebo per gli OR dei due trattamenti riportati nella NMA;
2. riduzione del rischio assoluto (*absolute risk reduction* – ARR), ovvero la percentuale di pazienti che risponde in più a dupilumab o tralokinumab rispetto al placebo, calcolata come differenza tra AR del trattamento e quella del placebo;
3. *Number Needed to Treat* (NNT), ovvero il numero di pazienti da trattare con dupilumab o tralokinumab in modo da ottenere un paziente in risposta in più rispetto a uno scenario in cui tutti fossero trattati con placebo, cioè il numero minimo di pazienti da trattare fino a ottenere un beneficio terapeutico. Il NNT è il reciproco dell'ARR e corrisponde alla formula  $1/ARR$  perciò all'avvicinarsi del suo valore a 1 aumenta il beneficio clinico. Il valore  $NNT = 1$  riflette il beneficio massimo raggiungibile: ogni paziente trattato è un paziente con esito clinico positivo.

Infine, per calcolare il costo per *additional responder* è stato moltiplicato il NNT per il costo medio del trattamento. In Tabella I sono riportati i risultati della NMA riguardanti la AR, gli OR, la ARR e i NNT dei trattamenti contro il placebo per i cinque indicatori considerati nell'analisi.

Trattamento	AR, % (CrI 95%)	OR vs PBO, % (CrI 95%)	ARR, % (CrI 95%)	NNT, % (CrI 95%)
<b>EASI-50</b>				
Dupilumab	90,4 (85,3; 94,3)	8,2 (3,2; 13,1)	36,3 (28,9; 43,8)	3 (3; 4)
Tralokinumab	67,1 (56,2; 77,1)	1,7 (0,6; 2,7)	13,0 (1,0; 25,0)	8 (4; 45)
Placebo	54,1 (48,1; 60,0)	NA	NA	NA
<b>EASI-75</b>				
Dupilumab	75,2 (66,7; 82,6)	5,2 (2,1; 8,3)	38,2 (28,5; 48,0)	3 (3; 4)
Tralokinumab	51,3 (40,8; 61,7)	1,8 (0,7; 2,9)	14,3 (2,4; 26,2)	7 (4; 31)
Placebo	37,0 (31,5; 42,7)	NA	NA	NA
<b>EASI-90</b>				
Dupilumab	62,4 (51,1; 72,9)	8,1 (3,2; 12,9)	45,3 (33,5; 57,1)	3 (2; 4)
Tralokinumab	26,0 (17,7; 35,5)	1,7 (0,7; 2,7)	8,8 (0,0; 18,8)	12 (5; 72)
Placebo	17,1 (12,8; 21,8)	NA	NA	NA
<b>I-NRS 4</b>				
Dupilumab	61,4 (50,1; 71,9)	5,2 (2,1; 8,3)	33,8 (21,5; 46,2)	3 (2; 5)
Tralokinumab	31,8 (22,7; 41,9)	1,5 (0,6; 2,4)	11,5 (1,2; 21,9)	12 (-66; 102)
Placebo	23,5 (18,5; 28,7)	NA	NA	NA
<b>IGA 0/1</b>				
Dupilumab	51,3 (39,6; 62,7)	5,0 (2,0; 8,0)	37,9 (25,9; 50,0)	3 (3; 5)
Tralokinumab	29,0 (20,1; 38,9)	1,9 (0,8; 3,1)	8,4% (0,0; 19,3)	9 (5; 37)
Placebo	17,4 (13,2; 22,0)	NA	NA	NA

**Tabella I.** Risposta assoluta, Odds ratio e number needed to treat per gli outcome EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1 a 16 settimane (in associazione con corticosteroidi topici)

AR: absolute risk; ARR: absolute risk reduction; CrI: credibility interval; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NNT: Number Needed to Treat; I-NRS: Itch Numeric Rating Scale; OR: Odds ratio; PBO: placebo

## Costi

La valorizzazione economica di dupilumab e tralokinumab include esclusivamente il costo di acquisizione del farmaco. Il costo dei due trattamenti è lo stesso e si basa sulla posologia da indicazione (per entrambi i farmaci dose iniziale da 600 mg, seguita da una dose da 300 mg ogni 2 settimane) [16,17] e sul costo a siringa di €577,60 pari al prezzo ex-factory da Gazzetta Ufficiale al netto dell’IVA e degli sconti obbligatori di legge (-5% -5%) [18]. Non sono stati considerati costi di somministrazione poiché, essendo dupilumab e tralokinumab farmaci somministrati per via sottocutanea, è stato assunto che il trattamento sia somministrato direttamente dal paziente o da un caregiver senza costi aggiuntivi per il SSN.

## Analisi di scenario

Poiché i prezzi considerati nell’analisi potrebbero non riflettere il reale prezzo di cessione dei farmaci praticato alle strutture sanitarie (per esempio, a seguito di bandi di gara), è stata condotta un’analisi di scenario che prende in considerazione diverse scontistiche applicate ai due trattamenti. A partire dal prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge, sono stati ipotizzati degli sconti compresi tra 0% (caso base) e 60% (caso limite) con incrementi di 10 punti per scenario. I risultati di questa analisi sono illustrati mediante una serie di matrici (una per ciascun indicatore di efficacia), che mostrano tutte le possibili combinazioni di prezzo di dupilumab vs tralokinumab al variare delle possibili ipotesi di sconto.

## Analisi di scenario con orizzonte temporale a 52 settimane

In aggiunta, poiché la NMA di Guyot et al. ha valutato l’efficacia clinica unicamente a 16 settimane, è stata implementata un’analisi di scenario con tassi di risposta valutati a 52 settimane. Per dupilumab, il tasso di risposta a 52 settimane è stato calcolato applicando al tasso di risposta a 16 settimane (stimato dalla NMA), la perdita di risposta osservata tra la settimana 16 e la settimana 52 nell’estensione a un anno dello studio LIBERTY AD CHRONOS [12]. Per quanto riguarda tralokinumab, non essendo al momento disponibili evidenze a lungo termine, sono stati esplorati diversi scenari alternativi: i) la risposta di tralokinumab a 52 settimane è stata assunta uguale a quella a 16 settimane ridotta della stessa percentuale osservata per dupilumab; ii) nessuna perdita di risposta, ovvero la risposta a 52 settimane è stata assunta uguale a quella a 16 settimane; iii) la risposta a 52 settimane è stata assunta uguale a quella a 16 settimane ridotta di un valore percentuale fisso pari al 5%, 10%, 15% e 20%. Le percentuali di risposta a 52 settimane per dupilumab e tralokinumab nei vari scenari sono riportate in Tabella II. Inoltre, dato l’orizzonte temporale dell’analisi superiore alle sedici settimane, il modello ha dovuto considerare anche la gestione dei pazienti che non rispondono dopo 16 settimane. La pratica clinica italiana suggerisce che i pazienti *non-responder* interrompano il trattamento con dupilumab o tralokinumab. Sulla base di ciò, per ogni *outcome* di risposta (EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4, and IGA 0/1), è stato assunto che i pazienti che non rispondono non generino più costi ed escano dal modello (ipotesi conservativa in quanto il tasso di risposta di dupilumab è superiore a quello di tralokinumab). Infine, poiché per tralokinumab è possibile prendere in considerazione una somministrazione ogni quattro settimane per i pazienti con una pelle guarita o quasi guarita dopo 16 settimane di trattamento (a discrezione del medico prescrittore), i risultati a 52 settimane sono presentati, conservativamente, anche per questa posologia specifica.

## Analisi a budget fisso

Per valutare l’impatto economico sulla spesa farmaceutica sostenuta dal SSN in Italia, è stata implementata un’analisi a budget fisso con l’obiettivo di stimare quanti pazienti è possi-

Indicatore di efficacia	Dupilumab			Tralokinumab					
	Risposta a 16 sett. (%)	Riduzione a 52 sett. (%)	Risposta a 52 sett. (%)	Risposta a 16 sett. (%)	Riduzione risposta a 52 settimane (%)				
					Riduzione uguale a dupilumab	-5%	-10%	-15%	-20%
EASI 50	90,4	-17,6	74,4	67,1	55,2	63,7	60,4	57,0	53,6
EASI 75	75,2	-20,5	59,8	51,3	40,7	48,7	46,2	43,6	41,0
EASI 90	62,4	-20,5	49,6	26,0	20,6	24,7	23,4	22,1	20,8
I-NRS 4	61,4	-26,7	45,0	31,8	23,3	30,2	28,6	27,0	25,5

**Tabella II.** Tassi di efficacia degli indicatori e riduzione della risposta a 52 settimane per dupilumab e tralokinumab nei vari scenari  
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; I-NRS: Itch Numeric Rating Scale

bile trattare in maniera adeguata per 16 settimane dato un investimento fisso di partenza. Tale budget è stato assunto pari alla spesa media dei farmaci per AD da moderata a grave in Italia stimata a partire dal Rapporto OsMed 2022 [19] includendo i soli farmaci attualmente indicati dalle linee guida 2023 [20]: dupilumab, tralokinumab, corticosteroidi topici o inibitori della calcineurina topici. Iniziando da dupilumab, la spesa relativa a questo trattamento per l'anno 2022 è di €248,60 milioni [19]. Considerando che questo farmaco è rimborsato sia per la AD in forma grave sia per l'asma grave con infiammazione di tipo 2 e che la prevalenza delle due patologie è stimata al 2% [21, 22] e all'1,9% [23] rispettivamente, è stato assunto che circa metà della spesa totale per dupilumab sia a carico della AD grave. Nella stima non è stata considerata l'estensione dell'indicazione di dupilumab per il trattamento della poliposi nasale in quanto avvenuta a dicembre 2020 [19] e quindi la componente di spesa associata a tale indicazione è stata assunta trascurabile. Tale assunzione è inoltre giustificata dal fatto che l'asma è presente in quasi il 60% dei casi di poliposi nasale [24], quindi è plausibile assumere che la maggior parte della spesa rilevata dall'OsMed ricada sotto l'indicazione di asma grave. Tralokinumab è rimborsato solo per la AD grave, di conseguenza è stata considerata tutta la sua spesa. Non è stato possibile stimare la spesa specifica per i TCS dal Rapporto OsMed ma è ragionevole assumere che tale spesa sia trascurabile rispetto al totale dei farmaci biologici. La spesa media annuale è risultata quindi pari a circa €125 milioni che corrispondono a una spesa di €38 milioni su 16 settimane. Dividendo tale valore per il CpR di dupilumab o di tralokinumab è possibile stimare quanti pazienti potranno essere trattati efficacemente, cioè quanti pazienti dopo 16 settimane di trattamento con uno dei due farmaci in analisi saranno pazienti *responder*.

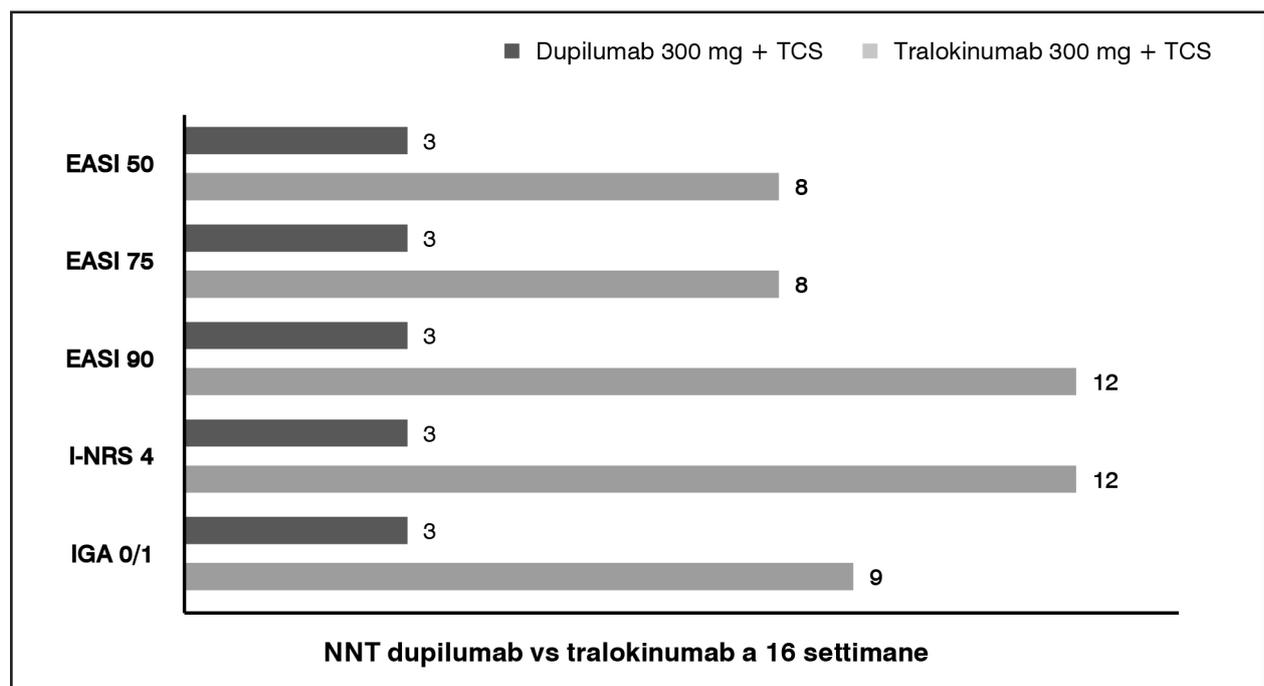
## RISULTATI

### NNT

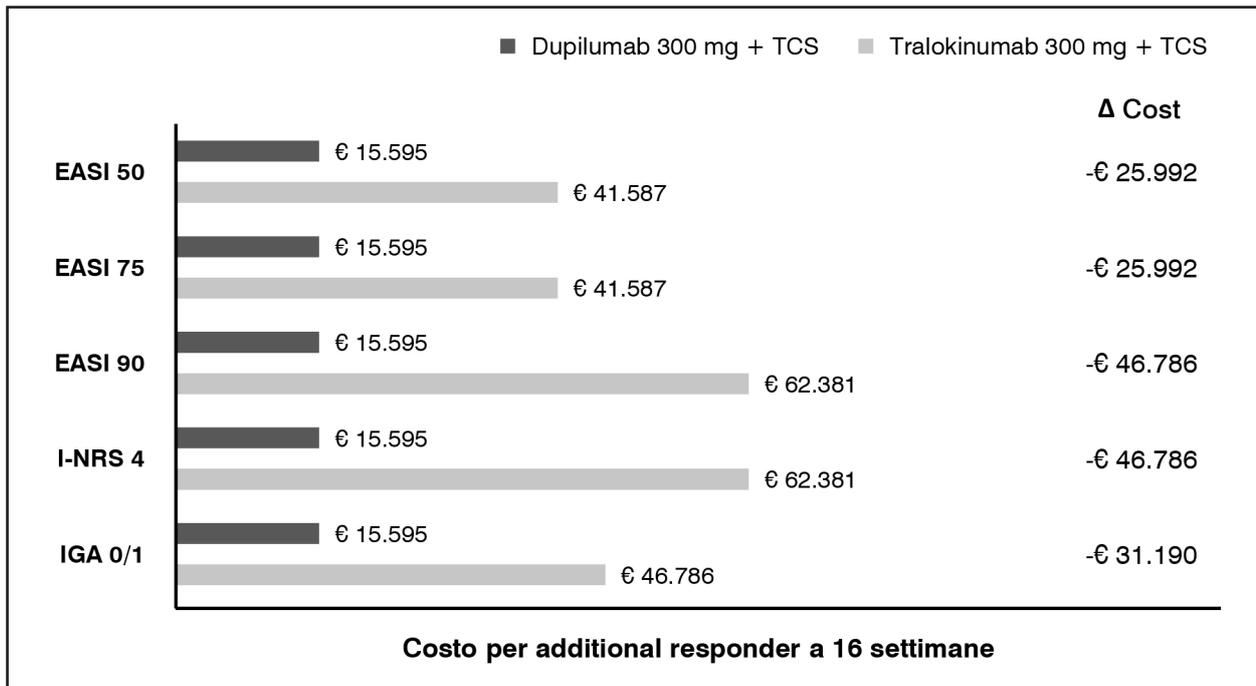
La Figura 1 mostra il NNT dei due trattamenti suddiviso per gli endpoint EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1. In tutti gli indicatori considerati, il NNT di dupilumab risulta largamente inferiore a quello di tralokinumab indicando che con dupilumab si otterrebbe un beneficio clinico con soli 3 pazienti contro gli 8 del comparatore nell'endpoint EASI 50. Ciò implica che per ottenere lo stesso beneficio di dupilumab, è necessario trattare 5 pazienti in più e fino a 9 in più, nell'indicatore EASI 90 e I-NRS4, con tralokinumab.

### Costo per additional responder

A partire dal NNT, in Figura 2, è stato rappresentato il costo per *additional responder* delle due terapie per i cinque outcome precedentemente citati. Il modello stima che dupilumab sia il



**Figura 1.** NNT dupilumab vs tralokinumab a 16 settimane per gli endpoint EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1  
EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NNT: Number Needed to Treat; I-NRS: Itch Numeric Rating Scale; TCS: corticosteroidi topici



**Figura 2.** Costo e risparmio a 16 settimane per additional responder associato agli endpoint EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1

EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; NNT: Number Needed to Treat; I-NRS: Itch Numeric Rating Scale; TCS: corticosteroidi topici

		Differenza costo per additional responder – dupilumab vs tralokinumab (€)						
EASI 50		Dupilumab						
Tralokinumab		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
0%		-25.992	-27.552	-29.111	-30.671	-32.230	-33.790	-35.349
10%		-21.833	-23.393	-24.952	-26.512	-28.071	-29.631	-31.190
20%		-17.675	-19.234	-20.794	-22.353	-23.913	-25.472	-27.032
30%		-13.516	-15.075	-16.635	-18.194	-19.754	-21.313	-22.873
40%		-9.357	-10.917	-12.476	-14.036	-15.595	-17.155	-18.714
50%		-5.198	-6.758	-8.317	-9.877	-11.436	-12.996	-14.556
60%		-1.040	-2.599	-4.159	-5.718	-7.278	-8.837	-10.397

**Tabella III.** Analisi di scenario EASI 50 con sconti incrementali 0-60%: differenza nel costo per additional responder di dupilumab vs tralokinumab

EASI: Eczema Area and Severity Index

		Differenza costo per additional responder – dupilumab vs tralokinumab (€)						
EASI 75		Dupilumab						
Tralokinumab		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
0%		-25.992	-27.552	-29.111	-30.671	-32.230	-33.790	-35.349
10%		-21.833	-23.393	-24.952	-26.512	-28.071	-29.631	-31.190
20%		-17.675	-19.234	-20.794	-22.353	-23.913	-25.472	-27.032
30%		-13.516	-15.075	-16.635	-18.194	-19.754	-21.313	-22.873
40%		-9.357	-10.917	-12.476	-14.036	-15.595	-17.155	-18.714
50%		-5.198	-6.758	-8.317	-9.877	-11.436	-12.996	-14.556
60%		-1.040	-2.599	-4.159	-5.718	-7.278	-8.837	-10.397

**Tabella IV.** Analisi di scenario EASI 75 con sconti incrementali 0-60%: differenza nel costo per additional responder di dupilumab vs tralokinumab

EASI: Eczema Area and Severity Index

farmaco con il costo per *additional responder* inferiore per tutti gli indicatori di efficacia, raggiungendo il suo massimo beneficio contro tralokinumab negli outcome EASI 90 e I-NRS 4.

### Analisi di scenario con applicazione degli sconti

I risultati dell'analisi di scenario a 16 settimane per gli endpoint EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1 sono mostrati nelle Tabelle III-VII. Indipendentemente dalle diverse ipotesi di sconto, dupilumab risulta più conveniente di tralokinumab per tutti gli indicatori di efficacia citati. Nel caso limite in cui non sia applicato alcuno sconto a dupilumab e sia applicato uno sconto massimo a tralokinumab, quest'ultimo si conferma comunque meno vantaggioso rispetto a tutti gli indicatori di efficacia considerati).

		Differenza costo per <i>additional responder</i> – dupilumab vs tralokinumab (€)						
EASI 90		Dupilumab						
Tralokinumab		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
0%		-46.786	-48.345	-49.905	-51.464	-53.024	-54.583	-56.143
10%		-40.548	-42.107	-43.667	-45.226	-46.786	-48.345	-49.905
20%		-34.309	-35.869	-37.428	-38.988	-40.548	-42.107	-43.667
30%		-28.071	-29.631	-31.190	-32.750	-34.309	-35.869	-37.428
40%		-21.833	-23.393	-24.952	-26.512	-28.071	-29.631	-31.190
50%		-15.595	-17.155	-18.714	-20.274	-21.833	-23.393	-24.952
60%		-9.357	-10.917	-12.476	-14.036	-15.595	-17.155	-18.714

**Tabella V.** Analisi di scenario EASI 90 con sconti incrementali 0-60%: differenza nel costo per *additional responder* di dupilumab vs tralokinumab

EASI: Eczema Area and Severity Index

		Differenza costo per <i>additional responder</i> – dupilumab vs tralokinumab (€)						
I-NRS 4		Dupilumab						
Tralokinumab		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
0%		-46.786	-48.345	-49.905	-51.464	-53.024	-54.583	-56.143
10%		-40.548	-42.107	-43.667	-45.226	-46.786	-48.345	-49.905
20%		-34.309	-35.869	-37.428	-38.988	-40.548	-42.107	-43.667
30%		-28.071	-29.631	-31.190	-32.750	-34.309	-35.869	-37.428
40%		-21.833	-23.393	-24.952	-26.512	-28.071	-29.631	-31.190
50%		-15.595	-17.155	-18.714	-20.274	-21.833	-23.393	-24.952
60%		-9.357	-10.917	-12.476	-14.036	-15.595	-17.155	-18.714

**Tabella VI.** Analisi di scenario I-NRS 4 con sconti incrementali 0-60%: differenza nel costo per *additional responder* di dupilumab vs tralokinumab

I-NRS: Itch Numeric Rating Scale

		Differenza costo per <i>additional responder</i> – dupilumab vs tralokinumab (€)						
IGA0/1		Dupilumab						
Tralokinumab		0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%
0%		-31.190	-32.750	-34.309	-35.869	-37.428	-38.988	-40.548
10%		-26.512	-28.071	-29.631	-31.190	-32.750	-34.309	-35.869
20%		-21.833	-23.393	-24.952	-26.512	-28.071	-29.631	-31.190
30%		-17.155	-18.714	-20.274	-21.833	-23.393	-24.952	-26.512
40%		-12.476	-14.036	-15.595	-17.155	-18.714	-20.274	-21.833
50%		-7.798	-9.357	-10.917	-12.476	-14.036	-15.595	-17.155
60%		-3.119	-4.679	-6.238	-7.798	-9.357	-10.917	-12.476

**Tabella VII.** Analisi di scenario IGA 0/1 con sconti incrementali 0-60%: differenza nel costo per *additional responder* di dupilumab vs tralokinumab

IGA: Investigator's Global Assessment

Perdita risposta tralokinumab	Posologia tralokinumab post 16esima settimana	Costo per <i>additional responder</i> (€)				
		EASI 50	EASI 75	EASI 90	I-NRS 4	IGA 0/1
Stessa riduzione % di dupilumab	Q2W	-63.325	-42.693	-83.394	-98.302	-56.392
	Q4W	-28.464	-18.702	-63.159	-70.182	-38.333
No perdita risposta	Q2W	-38.984	-32.164	-59.705	-55.768	-31.767
	Q4W	-11.095	-10.838	-43.517	-35.919	-18.223
-5% rispetto a 16 settimane	Q2W	-51.154	-32.164	-59.705	-64.275	-39.976
	Q4W	-19.780	-10.838	-43.517	-42.771	-24.926
-10% rispetto a 16 settimane	Q2W	-51.154	-32.164	-67.601	-72.782	-39.976
	Q4W	-19.780	-10.838	-50.064	-49.624	-24.926
-15% rispetto a 16 settimane	Q2W	-63.325	-42.693	-75.497	-81.288	-48.184
	Q4W	-28.464	-18.702	-56.612	-56.476	-31.630
-20% rispetto a 16 settimane	Q2W	-63.325	-42.693	-83.394	-81.288	-48.184
	Q4W	-28.464	-18.702	-63.159	-31.630	-56.476

**Tabella VIII.** Risultati dell'analisi di scenario a 52 settimane per le diverse ipotesi considerate

EASI: Eczema Area and Severity Index, IGA: Investigator's Global Assessment, JAK-I: Inibitore della Janus-tirosin chinasi, I-NRS: Itch Numeric Rating Scale, Q2W: ogni 2 settimane; Q4W: ogni 4 settimane

### Analisi di scenario con risposta valutata a 52 settimane

I risultati dell'analisi di scenario a 52 settimane per le diverse casistiche descritte in precedenza sono presentati in Tabella VIII. Come nel caso base, dupilumab sembra essere il trattamento preferibile in termini di costo per *additional responder* per tutte le ipotesi indagate. Se si prende in considerazione lo scenario più conservativo, cioè quello in cui si assume che tralokinumab non abbia perdita di risposta a un anno dal trattamento e i pazienti siano trattati (dalla 16 settimana in avanti) con una somministrazione ogni 4 settimane, dupilumab risulta avere comunque un costo per *additional responder* più basso rispetto a tralokinumab confermando il trend favorevole già illustrato nel caso base.

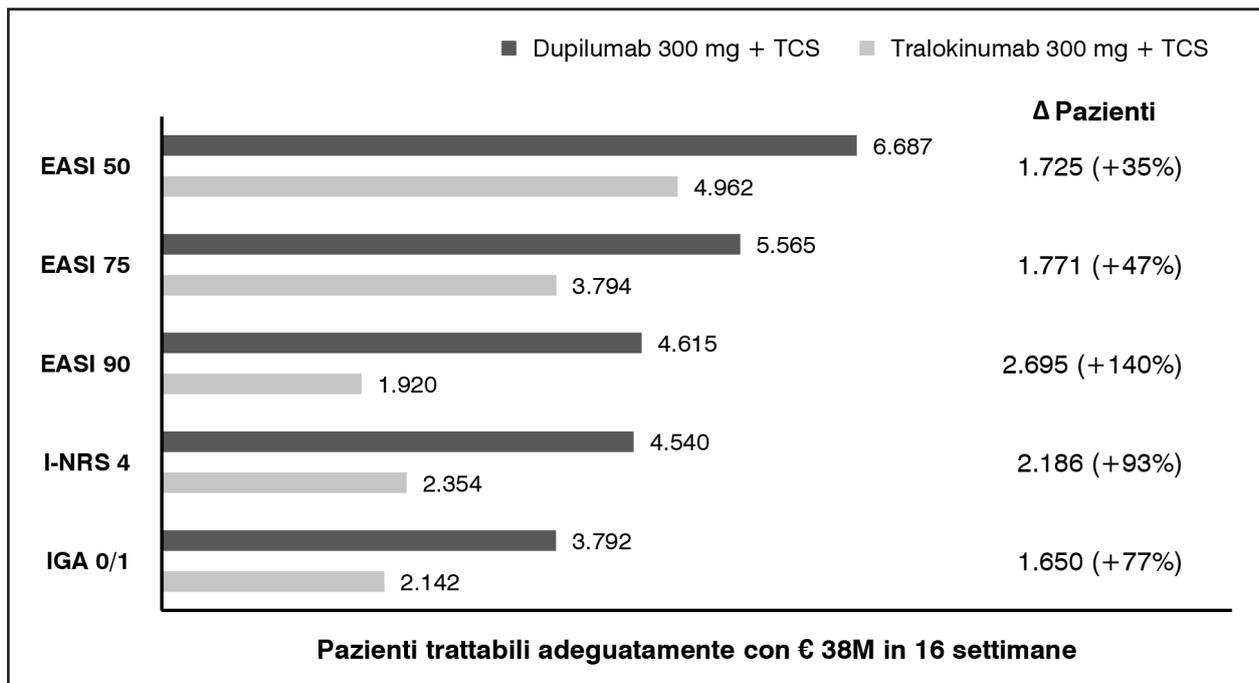
### Analisi a budget fisso

Come descritto precedentemente, nell'analisi a budget fisso è stato stimato il numero di pazienti che possono essere trattati adeguatamente (possono raggiungere la risposta) con dupilumab o tralokinumab con un budget fisso pari a €38 milioni (Figura 3). Nel caso di risposta definita dal punteggio EASI 50, dupilumab permette di trattare fino a 1.725 pazienti in più in un anno rispetto a tralokinumab con un beneficio percentuale pari al 35% e il beneficio maggiore (+140% di pazienti trattabili in più) è stato osservato nel caso del punteggio EASI 90. L'analisi dimostra che per tutti gli endpoint di efficacia considerati, il numero di pazienti che possono essere trattati adeguatamente ogni anno, con un budget fisso di €38 milioni, con dupilumab è sempre più alto del numero di pazienti trattati con tralokinumab.

## DISCUSSIONE

Partendo dai dati dei trial LIBERTY AD CAFÉ, LIBERTY AD CHRONOS e ECZTRA 7 il presente studio ha calcolato il costo per *additional responder* di dupilumab vs tralokinumab in combinazione con TCS in pazienti adulti affetti da AD grave che hanno fallito la terapia con la ciclosporina in Italia. I risultati hanno mostrato come dupilumab sembri essere più favorevole rispetto al suo comparatore in termini di costo-efficacia: per tutti gli indicatori considerati, il costo per *additional responder* associato a dupilumab risulta considerevolmente inferiore a quello di tralokinumab. Tutte le analisi di scenario, sia quella con diverse scontistiche applicate ai due farmaci e sia quella con la risposta valutata a 52 settimane, confermano il risparmio evidenziato nel caso base.

La spesa per le malattie croniche e recidivanti come la AD è argomento di importanza cruciale per la salute pubblica sia in termini di organizzazione che di efficienza dell'allocazione delle risorse economiche della collettività. Uno studio *cross sectional* su oltre 1.000 pazienti in Europa [25], ha evidenziato come in Italia l'impatto della AD in forma da moderata a grave sui lavoratori, sottoforma di assenteismo e difficoltà sul posto di lavoro, vari tra il 47,5% e il 74,0% che si traduce in costi annuali indiretti totali per paziente tra €6.284 e €11.885. In aggiunta, in un recente studio prospettico su 308 pazienti con AD in dieci Paesi Europei si è



**Figura 3: Analisi a budget fisso per gli endpoint EASI 50, EASI 75, EASI 90, I-NRS 4 e IGA 0/1**

EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; NNT: Number Needed to Treat; I-NRS: Itch Numeric Rating Scale; TCS: corticosteroidi topici

osservato che la gestione della malattia comporta un elevato numero di visite con costi considerevoli: in media 8,8 visite dal medico specialista in un anno con un range di spesa mensile tra €10-200 per quasi tre quarti dei pazienti [26]. Inoltre, anche l'impatto dei costi indiretti non è trascurabile in quanto lo stesso studio ha quantificato in 4,1 le giornate lavorative perse in media in un anno dai pazienti affetti da AD [26].

In assenza di confronti diretti per poter valutare i due trattamenti con un'analisi di costo-efficacia è stato necessario fare ricorso a dei confronti indiretti che costituiscono una valida alternativa statistica per stimare l'efficacia relativa delle terapie rispetto al placebo. Per questo motivo, non essendo presenti confronti *head-to-head* tra dupilumab e tralokinumab, i risultati del presente studio si sono basati sulla NMA di Guyot et al. [15]. Nonostante questa metodologia sia ampiamente utilizzata nella costruzione di modelli farmaco-economici, l'eterogeneità delle popolazioni e le possibili differenze nei protocolli dei trial sono fattori che possono distorcere la stima degli input di efficacia. Tuttavia, i vantaggi principali di questa NMA sono la disponibilità di dati di efficacia relativa su cinque diversi indicatori clinici per la AD e la scelta di stimarli su una popolazione adulta ( $\geq 18$ ). Un limite di questa analisi è rappresentato dal breve orizzonte temporale di 16 settimane, scelto sulla base dell'endpoint della NMA di Guyot et al. [15]. Vale la pena notare che il vantaggio di dupilumab in termini di costo per *responder* si confermerebbe anche considerando intervalli di tempo maggiori in quanto l'eccesso di costo generato dall'estensione del trattamento oltre le 16 settimane sarebbe comunque compensato dal NNT considerevolmente inferiore rispetto a tralokinumab. Al fine di superare tali limiti, sono state implementate diverse analisi di scenario relative all'efficacia di dupilumab e tralokinumab a 52 settimane. È importante notare che l'efficacia di dupilumab a 52 settimane stimata in questa analisi ha mostrato risultati simili a quelli dello studio LIBERTY AD CHRONOS [12]. Lievi differenze potrebbero essere spiegate dal fatto che questa analisi si è concentrata esclusivamente su pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla ciclosporina A. Infine, la maggior efficacia di dupilumab nei trial inclusi nella NMA è confermata dai risultati di un recente studio retrospettivo condotto in Portogallo che ha mostrato come dupilumab sia il farmaco con il tasso di interruzione più basso a uno e due anni dall'inizio del trattamento rispetto a tralokinumab e upadacitinib in pazienti con AD, a dimostrazione di un miglior controllo di malattia [27].

Le più recenti linee guida italiane raccomandano l'inclusione dell'*Itch Numeric Rating Scale* tra i criteri di valutazione della AD da moderata a grave [28]. A questo proposito, la presente ricerca ha valutato il profilo di costo-efficacia di dupilumab vs tralokinumab anche per l'I-NRS 4 e l'IGA 0/1 apportando un contributo più completo sull'analisi economica della AD che va oltre la valutazione del solo endpoint EASI 50, 70 o 90. In aggiunta, considerando i limiti precedentemente esposti sulla possibilità di distorsioni dei risultati, è stata ulteriormente

condotta un'analisi di scenario con diverse ipotesi di sconto dei farmaci (da 0% a 60%) con la finalità di stimare con più precisione il reale prezzo di cessione che le strutture ospedaliere praticano nella realtà del sistema sanitario. Infine, grazie ad una stima sulla spesa totale dei farmaci per la AD in Italia pari a € 38 milioni, l'analisi a budget fisso ha permesso di calcolare in modo concreto un impatto verosimile dell'utilizzo di dupilumab rispetto a tralokinumab per la popolazione di pazienti considerata. Come ultimo aspetto, c'è da sottolineare che il modello non ha preso in considerazione i costi relativi alla gestione degli eventi avversi perché nei trial di dupilumab e tralokinumab non sono emersi episodi gravi frequenti dovuti ai farmaci, in particolare la percentuale di eventi avversi gravi che ha portato a un'interruzione dello studio è stata inferiore all'1% per entrambi i trattamenti [9-12]. Di conseguenza, si può ipotizzare che anche considerando il costo di gestione degli eventi avversi i risultati presentati non subirebbero variazioni significative.

## CONCLUSIONI

I risultati della presente analisi evidenziano il vantaggio clinico ed economico di dupilumab rispetto a tralokinumab nei pazienti con dermatite atopica grave trattati in associazione con TCS e risposta inadeguata alla ciclosporina, nella prospettiva del SSN italiano. Dupilumab è associato a un NNT inferiore a tralokinumab per tutti gli indicatori di efficacia considerati nell'analisi (EASI, I-NRS, IGA) e di conseguenza anche ad un miglior costo per *additional responder*. Il vantaggio di dupilumab rispetto a tralokinumab si conferma anche nelle analisi di scenario con differenti ipotesi di sconto considerate.

### Funding

This research was funded by Sanofi & Regeneron. Sanofi reviewed and provided feedback on the manuscript. The authors made the final decision to submit the manuscript.

### Conflicts of interest

P.G. has served as advisory board member and speaker for and has received honoraria or grants from Abbvie, Ammirall, Amgen, Janssen, Leo-pharma, Eli Lilly, Novartis, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, UCB. A.C. has served as advisory board member and consultant and has received fees and speaker's honoraria or has participated in clinical trials for AbbVie, Ammirall, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galderma, Leo Pharma, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, and Sanofi. M.P. and L.C. are employees of AdRes, which has received project funding from Sanofi. M.P.P. and K.N. are employed by Sanofi and may hold shares and/or stock options in the company. Z.W. is employed by Regeneron Pharmaceuticals, Inc. and may hold stocks and/or stock options in the company. The other authors declare no potential conflict of interest with respect to research, authorship and/or publication of this article.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gelmetti C, Girolomoni G, Patrizi A. Revisione critica di linee guida e raccomandazioni pratiche per la gestione dei pazienti con dermatite atopica. SIDeMaST 2016-2017. Disponibile su [https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/dermatite-atopica\\_sidemast.pdf](https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/dermatite-atopica_sidemast.pdf) (ultimo accesso Aprile 2025)
2. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1519-1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>
3. Patruno C, Amerio P, Chiricozzi A, et al. Optimizing a clinical guidance for diagnosis of atopic dermatitis in adults: joint recommendations of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), and Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155(1):1-7. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06522-2>
4. Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA). *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):133-145. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05892-8>
5. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):491-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.10.043>

6. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):761-769. <https://doi.org/10.1111/bjd.17744>
7. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338-51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>
8. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):839-846. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.104>
9. Gutermuth J, Pink AE, Worm M, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7). *Br J Dermatol*. 2022;186(3):440-452. <https://doi.org/10.1111/bjd.20832>
10. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1328-1336. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060>
11. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-1101. <https://doi.org/10.1111/bjd.16156>
12. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2287-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1)
13. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2023;388(12):1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>
14. Agenzia Italiana del Farmaco – Registro di Monitoraggio Dupixent. Disponibile su: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2193567/Registri\\_PT\\_attivi\\_23.10.2024.csv](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2193567/Registri_PT_attivi_23.10.2024.csv) (ultimo accesso Aprile 2025)
15. Guyot P, Chandrasekhar B, Chiricozzi A, et al. A Bayesian Network Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Dupilumab Versus Tralokinumab in Adults with Severe Atopic Dermatitis with Inadequate Response or Intolerance to Cyclosporin A. *British Journal of Dermatology*. 2024;191(Supplement\_2): ljae266.004. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae266.004>
16. RCP dupilumab. Disponibile su: [https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_it.pdf) (ultimo accesso Aprile 2025)
17. RCP tralokinumab. Disponibile su: [https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/adtralza-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_it.pdf) (ultimo accesso Aprile 2025)
18. Informatore farmaceutico on-line. Disponibile su: <https://www.codifa.it> (ultimo accesso Aprile 2025)
19. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto OsMed 2022. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf> (ultimo accesso Aprile 2025)
20. AAAAI/ACAAI JTF Atopic Dermatitis Guideline Panel: Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(3):274-312. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>
21. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73(6):1284-1293. <https://doi.org/10.1111/all.13401>

22. Dermatite atopica: la novità degli anticorpi monoclonali per la cura delle forme più severe. Disponibile su: [https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-12-21/dermatite-atopica-novita-anticorpi-monoclonali-la-cura-forme-piu-severe-165153.php?uuid=AF9at38B&refresh\\_ce=1](https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2023-12-21/dermatite-atopica-novita-anticorpi-monoclonali-la-cura-forme-piu-severe-165153.php?uuid=AF9at38B&refresh_ce=1) (ultimo accesso Aprile 2025)
23. Asma di difficile controllo e grave in pazienti adolescenti e adulti. Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Disponibile su: [https://ginasma.it/wp-content/uploads/materiali/2019/GINA\\_pocket\\_ita\\_2019.pdf](https://ginasma.it/wp-content/uploads/materiali/2019/GINA_pocket_ita_2019.pdf) (ultimo accesso Aprile 2025)
24. Lombardi C, Asero R, Bagnasco D, et al. ARIA-ITALY multidisciplinary consensus on nasal polyposis and biological treatments. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14:100592 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100592>
25. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):117-130. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00459-8>
26. Bruin-Weller M, Pink AE, Patrizi A, et al. Disease burden and treatment history among adults with atopic dermatitis receiving systemic therapy: baseline characteristics of participants on the EUROSTAD prospective observational study. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(2):164-173. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1866741>
27. Torres T, Yeung J, Prajapati V, et al. Drug survival of dupilumab, tralokinumab and upadacitinib in patients with atopic dermatitis: An international, real-world comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Published online February 6, 2025. <https://doi.org/10.1111/jdv.20581>
28. Costanzo A, Amerio P, Asero R, et al. Long-term management of moderate-to-severe adult atopic dermatitis: a consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SI-DeMaST), the Association of Italian Territorial and Hospital Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Ital J Dermatol Venereol*. 2022;157(1):1-12. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.07129-2>