



TECNOLOGIA PHI (PROSTATE HEALTH INDEX)

Rapporto redatto da:

- Ing. Benigni Claudia, Ingegneria Clinica
 - Dr.ssa Bottega Francesca, Direzione Medica
 - Dr.ssa De Simone Paola, Laboratorio di Patologia Clinica
 - Ing. Di Marcoberardino Vittoria, Ingegneria Clinica
 - Prof. Ferro Matteo, Urologia
 - Dr. Gambitta Lorenzo, Farmacia
 - Dr.ssa Lombardo Raffaella, Farmacia
 - Dr.ssa Maggi Martina, Urologia
 - Dr.ssa Palma Alessia, Controllo direzionale e progetti strategici
 - Dr.ssa Parente Clara, Controllo direzionale e progetti strategici
 - Dr.ssa Passarella Sabrina, Direzione Medica
 - Dr.ssa Salierno Roberta, Laboratorio di Patologia Clinica
 - Dr.ssa Straface Maria Cristina, Laboratorio di Patologia Clinica
- tutti professionisti appartenenti alla azienda ASST Santi Paolo e Carlo

Sommario

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE	1
Descrizione del problema di salute	1
Intervento.....	1
Autorizzazioni e stato regolatorio	1
POTENZIALI IMPATTI	1
Rilevanza generale del problema di salute.....	3
C01 - Descrizione e gravità della malattia	3
C02 - Dimensioni della popolazione interessata	4
Rilevanza tecnica generale della tecnologia.....	5
C03 - Beneficio preventivo	5
C04 - Beneficio curativo.....	6
Sicurezza della tecnologia.....	6
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità.....	6
Efficacia teorica e pratica della tecnologia.....	6
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica	6
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti	9
C08 - Carenza di alternative (unmet needs).....	10
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio	10
Impatto economico e finanziario della tecnologia.....	10
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN	10
C11 - Impatto su altre spese sanitarie	11
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie.....	12
Impatto organizzativo.....	12
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore.....	12
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali	12
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario.....	12
Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale	12
C16 - Equa opportunità di accesso	12
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse	12
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN	12
C19 - Implicazioni strategiche per azienda.....	12
C20 - Implicazioni strategiche per SSN	13
RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE	13
QUESITO	14

METODI.....	14
Tabella PICO.....	14
Selezione delle documentazioni.....	15
BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa).....	16

PROBLEMA DI SALUTE, PROCEDURE E TECNOLOGIE SANITARIE

Descrizione del problema di salute

Il carcinoma della prostata (PCa) è un tumore che ha rilevato, negli ultimi decenni, un aumento dell'incidenza, dovuto verosimilmente ad un aumentato ricorso allo screening basato sulla misurazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA). Quest'ultimo è un test non cancro-specifico ed elevati valori di PSA possono comportare over-diagnosi e conseguente over-treatment, con complicanze legate alla biopsia prostatica, interventi non necessari, disagio psicologico per il paziente, impegno non necessario delle strutture di diagnosi e cura.

Intervento

Il PHI (Prostate Health Index) è un parametro di valutazione del rischio di PCa, che può contribuire alla diagnosi di carcinoma della prostata clinicamente significativo.

Autorizzazioni e stato regolatorio

Il Fabbricante del test ha presentato la Dichiarazione di conformità alla normativa sui dispositivi medici diagnostici in vitro ai sensi del Regolamento 2017/746, Classe di rischio C Regola 3, in corso di validità.

Attualmente non è stato predisposto da Regione Lombardia un Codice prestazione per l'esecuzione del test e quindi non è presente nel Nomenclatore Tariffario la tariffa di rimborso del test PHI.

POTENZIALI IMPATTI

Nel presente rapporto sono state esaminate le documentazioni pubblicate a sostegno dei potenziali impatti nella introduzione della tecnologia PHI (PROSTATE HEALTH INDEX) dell'azienda BECKMAN COULTER INC. nella diagnosi di carcinoma della prostata. Gli impatti presi in considerazione, di seguito elencati nella Tabella 1: Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA., corrispondono ai Criteri (C) definiti in Regione Lombardia e riferiti alle Dimensioni (D) necessarie per identificare il valore delle tecnologie. Tali dimensioni sono state adottate, con modifiche, nella implementazione del modello EUnetHTA nell'ambito del programma regionale di valutazione delle tecnologie sanitarie di Regione Lombardia.

Tabella 1: *Criteri (C)* definiti in Regione Lombardia e riferiti alle *Dimensioni (D)* necessarie per identificare il valore delle tecnologie tramite valutazioni HTA.

Dimensione: Rilevanza generale del problema di salute
C01 - Descrizione e gravità della malattia
C02 - Dimensioni della popolazione interessata
Dimensione: Rilevanza tecnica generale della tecnologia
C03 - Beneficio preventivo
C04 - Beneficio curativo
Dimensione: Sicurezza della tecnologia
C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità
Dimensione: Efficacia teorica e pratica della tecnologia
C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica
C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti

C08 - Carenza di alternative (<i>unmet needs</i>)
C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio
Dimensione: Impatto economico e finanziario della tecnologia
C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN
C11 - Impatto su altre spese sanitarie
C12 - Impatto su altre spese non sanitarie
Dimensione: Impatto organizzativo
C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore
C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali
C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario
Dimensioni: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale
C16 - Equa opportunità di accesso
C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse
C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN
C19 - Implicazioni strategiche per la azienda
C20 - Implicazioni strategiche per SSN

Alcuni criteri, indicati in corsivo nella tabella, non sono stati esaminati per il presente rapporto, in quanto non pertinenti alla natura dell'intervento esaminato, o per mancanza di informazioni reperibili nelle fonti selezionate.

Esempi:

Non pertinente alla tecnologia in esame: Beneficio curativo, Carenza di alternative

Non esaminato per il presente rapporto: Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

Rilevanza generale del problema di salute

C01 - Descrizione e gravità della malattia

Il carcinoma della prostata (PCa) rappresenta il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Nelle ultime decadi, la maggior parte dei Registri Tumori ha rilevato un aumento dell'incidenza del PCa, dovuto verosimilmente ad un aumentato ricorso allo screening basato sulla misurazione dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA), anche opportunistico, più che ad un cambiamento nei fattori di rischio nella popolazione.

Il PCa può presentarsi nella forma "non clinicamente significativo" o "indolente" (insignificant PCa, iPCa), oppure "clinicamente significativo" (clinical significant PCa, csPCa); questa definizione viene utilizzata per differenziare il PCa che può causare morbilità o morte, da tipi di PCa che raramente lo fanno. Infatti il PCa non clinicamente significativo è comune e, da un punto di vista anatomo-patologico, si è osservato che in pazienti con malattia ISUP GG 1, i casi di invasione del tumore nei tessuti circostanti la prostata, le recidive di malattia o le metastasi sono rare o non si verificano affatto. Pertanto, la malattia GG 1 secondo l'International Society of Urological Pathology può essere considerata non clinicamente significativa o indolente (iPCa) [1].

Gleason Score	Grade Group	Characteristics
6	Grade Group 1	<ul style="list-style-type: none">• Less aggressive• Very slow growing• Low risk
3 + 4 = 7	Grade Group 2	<ul style="list-style-type: none">• Slightly aggressive• Slow growing• Low to Intermediate risk
4 + 3 = 7	Grade Group 3	<ul style="list-style-type: none">• Moderately aggressive• Fast growing• Intermediate to High risk
8	Grade Group 4	<ul style="list-style-type: none">• Aggressive• Rapidly growing• High risk
9-10	Grade Group 5	<ul style="list-style-type: none">• Highly aggressive• Rapidly growing• High risk

Figura 1 - Caratteristiche del PCa sulla base del Gleason Score e ISUP Grade Group

Ad oggi, lo screening per PCa rappresenta ancora uno degli argomenti più controversi nella letteratura urologica. Sulla base delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, in termini di programmi di screening sulla popolazione generale, per il tumore alla prostata gli svantaggi (tra cui la over-diagnosi e conseguente over-treatment, con complicanze legate alla biopsia prostatica, interventi non necessari, disagio psicologico per il paziente, un impegno non necessario delle strutture di diagnosi e cura...) sono risultati superiori ai vantaggi. Infatti, il ricorso allo screening basato sulla misurazione del PSA, ancorché opportunistico e non sistematico, è probabile abbia contribuito all'anticipazione diagnostica, con un aumento dei casi di malattia a basso rischio.

Tuttavia, le evidenze scientifiche hanno dimostrato come un intervento di diagnosi precoce in soggetti asintomatici che presentino determinati fattori di rischio, possa portare ad una riduzione della mortalità cancro-specifica. Pertanto, ad oggi, le principali linee guida internazionali e nazionali danno come indicazione quella di proporre interventi di diagnosi precoce ad individui con aspettativa di vita >10-15 anni appartenenti a categorie a rischio, purché ben informati dei rischi e benefici legati alla diagnosi precoce di tumore alla prostata.

Più nello specifico, gli interventi di diagnosi precoce includono:

- il dosaggio del PSA totale,
- la visita urologica con la EDR (Esplorazione Digtio Rettale),

integrati dalla Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata (RMmp), e sono rivolti a uomini con aspettativa di vita >10-15 anni con le seguenti caratteristiche:

- età >di 50 anni
- età >di 45 anni in uomini di etnia afro-americana
- età >di 45 anni in uomini con familiarità per PCa
- età >di 40 anni in uomini portatori di mutazione del gene breast cancer gene 2 (BRCA2).

Si riporta l’algoritmo decisionale con la stratificazione del rischio proposta attualmente dalle linee guida europee aggiornate al 2025 [1].

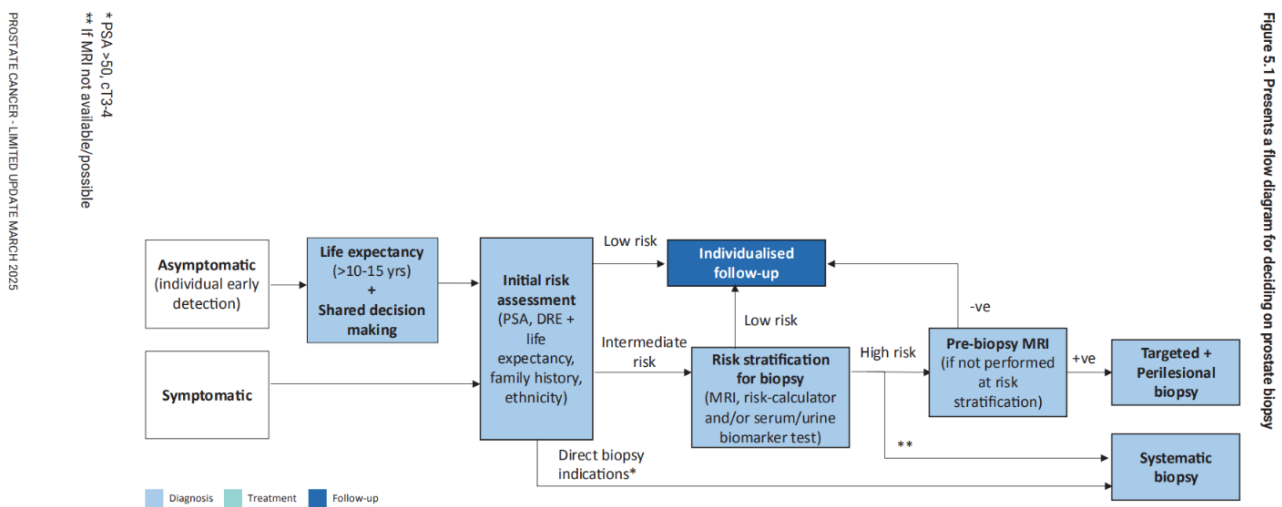


Figura 2 - Algoritmo decisionale sulla biopsia alla prostata

CO2 - Dimensioni della popolazione interessata

Globalmente, il PCa è il secondo tumore più frequente nella popolazione maschile, con una incidenza stimata di 1,5 milioni nuovi casi nel mondo nel 2023 rappresentando il 15% di tutte le neoplasie diagnosticate. L’incidenza di questa patologia è aumentata dagli anni 90 in coincidenza con la diffusione del test del PSA che ha permesso una diagnosi precoce del tumore della prostata [1]. Nonostante la sua diffusione, i dati sulla mortalità e sopravvivenza sono incoraggianti. Infatti, il PCa rappresenta solo il 5.8% delle cause di morte per tumore con una sopravvivenza a 5 anni del 97.5% [2].

In Italia, il PCa è il primo tumore nella popolazione maschile, rappresentando nel 2023 il 19,8% di tutti i tumori maschili. Relativamente al numero di nuove diagnosi, nel 2024 ne sono state stimate circa 41.000. Inoltre, nei prossimi decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi di PCa aumenterà del +1,0% per

anno. Per quanto riguarda la mortalità, il PCa, pur trovandosi al 1° posto per incidenza, occupa il 3° posto, e nella quasi totalità dei casi riguardando uomini al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione. Nel periodo 2007-2019 sono state stimate circa 30.000 morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 24,1% delle morti per PCa in tutto il periodo. Infine, la sopravvivenza dei pazienti con PCa, non considerando la mortalità per altre cause, è del 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita [3].

Il rischio di sviluppare PCa aumenta con l'aumentare dell'età, infatti la maggior parte dei casi diagnosticati interessa uomini di età superiore ai 65 anni (circa 75%) [2].

Inoltre, l'incidenza è influenzata anche dalle etnie e dalla provenienza geografica del paziente, con una incidenza più elevata in Australia, Nuova Zelanda, Nord America, Europa settentrionale e occidentale. Al contrario, l'incidenza è nettamente inferiore, anche se in aumento, in Giappone, Cina e nel sud-est asiatico. In termini di mortalità la variabilità etnico-geografica risulta meno accentuata, con tassi in genere più elevati in pazienti di etnia africana e centroamericana, intermedia negli Stati Uniti ed in Europa e minore nei Paesi asiatici [1].

Rilevanza tecnica generale della tecnologia

C03 - Beneficio preventivo

Il PSA è un enzima glicoproteico secreto dalle cellule epiteliali della prostata, con una piccola porzione presente nel flusso sanguigno. Il suo utilizzo come marcatore sierico ha rivoluzionato la diagnosi di PCa, e ad oggi rimane il test primario che si esegue nel sospetto di PCa. È associato a due limiti principali: è organo-specifico, ma non cancro-specifico, e non è in grado di distinguere tra iPCa e le forme di carcinoma della prostata clinicamente significativo (csPca). Infatti, il PSA può essere elevato anche in numerose condizioni, sia fisiologiche che patologiche non tumorali (iperplasia prostatica benigna (IPB), prostatiti). Si tratta di un parametro continuo, per il quale non esistono standard concordati per definire soglie anomale, ma livelli più elevati che indicano una maggiore probabilità di PCa. Ad ogni modo, alcuni uomini possono essere affetti da PCa, anche clinicamente significativo (csPca), ossia ISUP GG ≥ 2 , nonostante abbiano bassi livelli di PSA sierico. La Tabella 2 dimostra il rischio di PCa e csPca in biopsie sistematiche a bassi livelli di PSA.[1]

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of ISUP grade ≥ 2 PCa (%)
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Tabella 2 - Rischio di PCA e csPCA in biopsie sistematiche a bassi livelli di PSA

Date queste premesse, si evince come nelle ultime decadi ci sia stata la necessità di ricercare nuovi strumenti da utilizzare (biomarcatori, imaging ..), in grado di colmare i limiti intrinseci mostrati dal PSA. Per cui ad oggi la diagnosi di PCa si basa su un algoritmo diagnostico che prevede un approccio integrato che dovrebbe avere come obiettivo e focus quello di identificare pazienti con malattia clinicamente significativa, evitare la diagnosi delle forme indolenti che non avrebbero un beneficio dal trattamento - e, al contrario, sarebbero associate ad over treatment-, fornire informazioni prognostiche e utili a guidare le scelte terapeutiche, ed avere un basso profilo di effetti collaterali.

In questo contesto, la RMmp della prostata, così come diversi biomarcatori sia sierici che urinari, hanno

dimostrato un ruolo nella riduzione di biopsie prostatiche e nell'identificazione di csPCa. Questa tecnica di imaging, mediante l'assegnazione di un punteggio, il PI-RADS score, esprime la probabilità di csPCa alla biopsia prostatica, che più nello specifico è:

- PI-RADS 1: probabilità di csPCa molto bassa
- PI-RADS 2: probabilità di csPCa bassa
- PI-RADS 3: probabilità di csPCa equivoca
- PI-RADS 4: probabilità di csPCa alta
- PI-RADS 5: probabilità di csPCa molto alta

Recenti studi hanno dimostrato che è utile dosare una particolare componente del PSA libero che è l'isoforma -2 del proPSA (p2PSA). I valori di p2PSA possono essere utilizzati per calcolare l'indice PHI [= (p2PSA/fPSA) x Ö(tPSA)], che rappresenta un'evoluzione del rapporto fPSA/tPSA [4].

Il PHI (Prostate Health Index) è un parametro di valutazione del rischio di PCa, che consente di assegnare ad ogni paziente un rischio (e.g., elevato, medio o basso) di presenza di PCa.

Questo test fornisce un ausilio nell'individuare i soggetti da indirizzare alla biopsia prostatica, utilizzando una metodica di facile esecuzione, completamente automatizzata, che si inserisce facilmente nella routine di laboratorio e fornisce risposte in tempi brevi.

L'indice PHI è in grado di distinguere con maggiore accuratezza e specificità, rispetto al solo rapporto fPSA/tPSA l'ipertrofia prostatica benigna dal PCa [4].

C04 - Beneficio curativo

Non pertinente con la tecnologia in esame

Sicurezza della tecnologia

C05 - Miglioramento di sicurezza e tollerabilità

Come test ematico, PHI presenta rischi minimi limitati al prelievo venoso (ecchimosi <1%, infezioni trascurabili). Non emergono eventi avversi specifici correlati al test nei dati FDA o studi clinici; falsi negativi/positivi sono inferiori a PSA (sensibilità 89%, specificità 34-58%). È ben tollerato, con stabilità analitica su piattaforme Access®. Inoltre, i risultati riportati dal laboratorio devono specificare il produttore dei test PSA libero e totale utilizzati. I valori ottenuti con kit di produttori diversi non sono quindi interscambiabili.

Efficacia teorica e pratica della tecnologia

C06 - Miglioramento di efficacia teorica e pratica

La diagnosi precoce di PCa si basa principalmente sull'EDR e sulla concentrazione sierica di PSA. Il risultato di queste indagini porta molto spesso ad indirizzare il paziente verso l'esecuzione di una biopsia per confermare la diagnosi, poiché spesso il livello del PSA sierico risulta elevato. Come detto, il PSA totale è associato a due limiti principali, ossia che è organo-specifico ma non cancro-specifico - e pertanto non distingue i casi di PSA elevato legato a condizioni non cancerose -, e che non è in grado di discriminare tra le forme indolenti (i.e., che non beneficerebbero del trattamento e sarebbero associate al concetto dell'over-treatment) e quelle clinicamente significative di PCa.

Il PHI è associato ad un miglioramento dell'efficacia diagnostica nel percorso di uomini con sospetto clinico di PCa.

Più nello specifico, in uomini con sospetto clinico di PCa, indirizza l'indicazione alla biopsia prostatica, riducendo così il numero di biopsie non necessarie (negative), senza ridurre l'identificazione di tumori prostatici ad alto grado (i.e., csPCa). A livello clinico, la riduzione del numero di biopsie prostatiche ha un forte impatto in termini di riduzione di potenziali effetti collaterali associati, come quelli emorragici, flogistici e infettivi, riducendo così anche eventuali ricoveri per interventi e complicanze post-procedura. A questo va aggiunto un minor disagio psico-fisico per il paziente.

La RMmp rappresenta attualmente la metodica di diagnostica per immagini più attendibile nell'individuare lesioni sospette e definire la stadiazione locale della malattia. È accreditata per la guida alle biopsie prostatiche mirate (e.g. con tecnica di fusione di immagini RMmp-TRUS), con la prospettiva di ridurre il numero dei prelievi biotici da effettuare. D'altra parte, si tratta di una tecnica costosa, associata a potenziali effetti collaterali legati alla somministrazione di mezzi di contrasto, non sempre disponibile e soprattutto con dei limiti di accuratezza diagnostica (e.g., casi equivoci di lesioni PI-RADS 3). Il PHI migliora il percorso diagnostico ottimizzando il numero di soggetti candidabili ad esecuzione di RMmp e biopsia prostatica.

Secondo il dossier tecnico del fabbricante, il PHI è uno score numerico che rappresenta la probabilità del paziente di avere un tumore alla biopsia prostatica. I pazienti vengono stratificati in uno dei quattro gruppi utilizzando tre valori soglia, con punteggi più alti che indicano un rischio maggiore di tumore alla prostata (da 0 a 26,9, da 27,0 a 35,9, da 36,0 a 54,9, $\geq 55,0$).

PHI range	Probabilità di PCa	IC 95%
0-26.9	9.8%	5.2-15.4%
27.0-35.9	16.8%	11.3-22.2%
36.0-54.9	33.3%	26.8-39.9%
>55	50.1%	39.8-61%

Tabella 3 - Probabilità di PCa per differenti valori di range di PHI

Numerosi studi in letteratura hanno valutato l'utilizzo del PHI con diversi cut-off all'interno del percorso diagnostico per il PCa, in termini di numero di biopsie evitate (i.e., non necessarie) e "perdita" di diagnosi di tumori aggressivi (i.e., csPC.) (Tabella 4) [5,6,7,8,9,10,11,12].

Nello studio retrospettivo di Choi et al., viene raccomandato un cut-off di PHI >36 , come soglia oltre la quale effettuare biopsia a tutti, in quanto i tumori con GS 8-9 sono stati riscontrati in pazienti con valori di PHI al di sopra di 36; nella stessa popolazione, utilizzare un cut-off di <26.9 ha dimostrato di evitare il 9.6% di biopsie non necessarie, senza perdere csPCa [6]. Nello studio osservazionale prospettico di Garrido et al., sono stati analizzati 237 pazienti candidati a biopsia prostatica, con PSA compreso tra 2-10 ng/mL; dalla loro analisi è emerso che, con un cut-off di PHI ≥ 27 , si sarebbero potute risparmiare il 25.3% delle biopsie, perdendo il 10% di csPCa [7]. Lo studio di Kim JY et al., che ha analizzato in modo prospettico 140 pazienti candidati a biopsia prostatica, ha osservato che, con un cut-off di PHI >33.4 si sarebbero potute risparmiare il 22.9% biopsie, senza perdere csPCa [8].

Recenti studi hanno valutato l'utilizzo del PHI all'interno del percorso diagnostico per il PCa che includeva anche l'utilizzo della RMmp della prostata (i.e., setting post RMmp). Vendrami et al., in uno studio retrospettivo su 121 pazienti con PSA totale compreso tra 2-10 ng/mL, ha dimostrato che utilizzando il PHI con un cut-off di di 45.9, si sarebbero risparmiate il 77.3% di biopsie negative, con una perdita tuttavia del 19% di diagnosi di csPCa [5]. In modo analogo, lo studio di Zhou et al. ha elaborato un modello decisionale pre-biopsia che correla vari cut-off del biomarker PHI, analizzando la % di biopsie evitate e di csPCa persi.

Sulla base dei loro risultati in una coorte retrospettiva di 293 pazienti, il numero delle biopsie evitate, per i valori di cut-off di ≥ 35 , ≥ 40 , ≥ 45 , ≥ 50 , ≥ 55 , è stato di 23.6%, 30.9%, 40.4%, 48.6%, e 54.1%, rispettivamente; i corrispondenti valori di csPCa sono stati 1.4%, 1.8%, 3.2%, 4.1%, e 4.5% [9].

Il PHI è stato inoltre valutato in relazione al PI-RADS alla RMmp. Lo studio prospettico condotto da Hsieh et al. ha dimostrato che se le biopsie vengono eseguite solo in pazienti con PI-RADS ≥ 3 e PHI ≥ 30 , si risparmierebbero il 50% delle biopsie, con solo un 1% di csPCa persi [10]. Nello studio prospettico di Zhou et al. che ha valutato 302 pazienti sottoposti a RMmp della prostata, 92 hanno avuto diagnosi di lesione PI-RADS 3; in questa specifica popolazione, un cut-off di PHI ≥ 30 con una sensibilità del 100% potrebbe far risparmiare il 19.6% di biopsie, senza far perdere nessun csPCa, quindi con un valore predittivo negativo (VPN) del 100%. Aumentando il cut-off a ≥ 45.5 , il numero di biopsie evitate e di csPCa persi, sono stati 42.4% e 2.2%, rispettivamente, con VPN di 94.5% [11].

In modo interessante, il PHI è stato valutato anche in pazienti nel setting pre-RMmp, permettendo di identificare il numero di RMmp evitate. Lo studio di Song et al. ha analizzato 443 pazienti che non avevano effettuato RMmp della prostata, con valori di PSA totale < 10 ng/ml; i loro risultati hanno dimostrato come un cut-off di PHI di 39.6 potrebbe evitare il 28.7% delle RMmp, perdendo il 13.6% delle diagnosi di csPCa; utilizzando il PHI ai valori di PSA density (PSAD), si risparmierebbe il 20% delle RMmp, perdendo il 6.2% di csPCa [12].

Studio	Popolazione	mMRI	Note	N° pazienti arruolati	Cut-off PHI	N° biopsie evitate	N° mpMRI evitate	csPCa persi
5	Pz post MRI, PI-RADS >3	sì		121	45,9	94	n.a	23
6	Pz no MRI	no	cut-off >36 : fare biopsia per sopra questo cut-off	114	$< 26,9$	11		0
7	Pz no MRI	no		237	≥ 27	60		24
8	Pz no MRI	no		140	33,4	32		0
9	Pz post MRI	sì		293	≥ 35	69		4
9	Pz post MRI	sì		293	≥ 40	90		5
9	Pz post MRI	sì		293	≥ 45	118		9
9	Pz post MRI	sì		293	≥ 50	142		12
9	Pz post MRI	sì		293	≥ 55	158		13
10	Pz post MRI (PI-RADS 3)	sì			30 (+ Pi-RADS ≥ 3)	36		1
11	Pz post MRI (PI-RADS 3)	sì	NPV 100%	92	≥ 30	18		0
11	Pz post MRI (PI-RADS 3)	sì	NPV 95.45%	92	$\geq 45,5$	39		2
12	Pz PSA gray-zone < 10 ng/mL	no	20% mpMRI evitate se PHI associato a PSAD, perdendo il 6.2% di csPCa	443	39.6		127	60

Tabella 4 - Principali studi presenti in letteratura che hanno analizzato il numero di biopsie e RMmp della prostata evitate (i.e., non necessarie) e "perdita" di diagnosi di tumori aggressivi (i.e., csPC) utilizzando il PHI a diversi cut-off

L'utilizzo del PHI all'interno del percorso diagnostico di pazienti con sospetto clinico di PCa ha lo scopo di migliorare l'accuratezza diagnostica del percorso stesso, contribuendo ad un approccio più personalizzato nella gestione del rischio oncologico del paziente. Si tratta di un percorso diagnostico integrato, che comprende anche altri biomarcatori sierici (i.e., PSA totale) e la RMmp della prostata.

Si riassume nella Figura 3 un possibile percorso diagnostico, ricavato sulla base di quanto indicato in letteratura utilizzando il biomarker PHI; si precisa che tale percorso è stato definito dagli autori del presente Alert.

PSA e DRE → PHI → RMmp → Bx

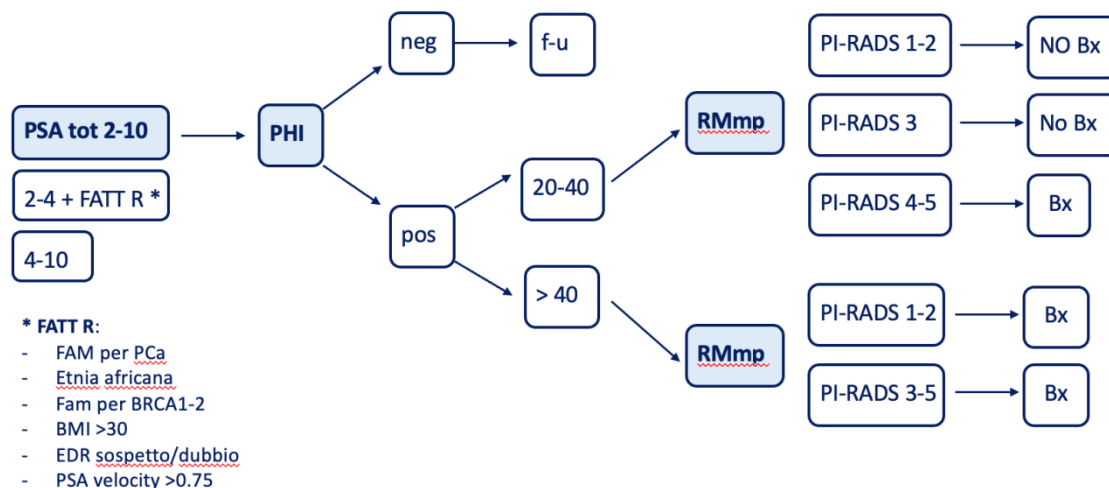


Figura 3 - Possibile percorso diagnostico definito dagli autori dell'alert

Il test PHI viene eseguito in pazienti con PSA totale compreso tra 2 e 10 ng/ml, e più nello specifico, in pazienti con valori compresi tra:

- 4-10 ng/ml
- 2-10 ng/ml in presenza di fattori di rischio identificati, ossia: familiarità per PCa, etnia africana, familiarità per BRCA1-2, BMI >30, EDR sospetta/dubbia, PSA velocity >0.75

In caso di riscontro di PHI negativo (i.e., valori <20, *bassi*), supportato anche da giudizio clinico sulla base di dati anamnestici e altri biomarcatori, il paziente non effettuerà RMmp (ed eventuale biopsia prostatica), ma continuerà il follow-up clinico (e.g., visita di controllo urologica a 3-6 mesi); in caso di PHI positivo (i.e., valori *elevati* >40), il paziente verrà sottoposto a RMmp della prostata e successiva biopsia prostatica. Più nello specifico, per RMmp positiva (i.e., con referto di lesioni sospette PI-RADS 3-5) il paziente effettuerà biopsia prostatica mirata con tecnica fusion nelle aree evidenziate all'imaging; nei casi di RMmp negativi (i.e., PI-RADS 1-2), il paziente effettuerà biopsia prostatica con prelievi sistematici, proprio sulla base del sospetto clinico (i.e., PHI positivo elevato). Per valori *intermedi* di PHI (i.e., 20-40, con rischio che aumenta all'aumentare del valore del PHI), il paziente effettuerà la RMmp. In tal caso, per RMmp con referto positivo di aree PI-RADS 4-5, il paziente eseguirà biopsia prostatica mirata; al contrario, in caso di referto PI-RADS 1-2, ma anche di lesioni equivoche PI-RADS 3, il paziente non verrà sottoposto a biopsia prostatica, ma a follow up.

C07 - Miglioramento di esiti riferiti o risultati percepiti dai pazienti

L'introduzione del test PHI può assumere un ruolo decisivo anche nel percorso diagnostico individuale (per selezionare pazienti candidabili a RMmp e alla biopsia). Infatti, può essere un valido strumento per la scelta di una gestione diagnostico-terapeutica personalizzata in soggetti con sospetto clinico di PCa, per ridurre

l'over-diagnosi di PCa (i.e., quei pazienti con diagnosi di iPCa che non trarrebbero benefici dal trattamento) e razionalizzare l'uso di metodiche diagnostiche costose o invasive (i.e., RMmp e Biopsia prostatica), riducendo così il rischio correlato di complicanze associate a queste metodiche e conseguente riduzione della qualità di vita per il paziente con tumore poco aggressivo. Il PHI, infatti, è in grado di identificare con maggiore specificità e con una tecnica non-invasiva i pazienti che di routine è necessario sottoporre a biopsia prostatica, che è una metodica invasiva, associata ad effetti collaterali - prevalentemente emorragici ed infettivi, potenzialmente anche letali per il paziente -, e che comporta un disagio psico-fisico per il paziente. Anche la RMmp è associata a potenziali effetti collaterali legati alla somministrazione di mdc; inoltre non è sempre disponibile e mostra dei limiti di accuratezza diagnostica. Più in generale il PHI, ottimizzando il percorso diagnostico di uomini con sospetto clinico di PCa, in termini di riduzione di over-diagnosis e over-treatment, riduce i trattamenti attivi (e.g., interventi chirurgici di prostatectomia radicale o radioterapia) con le relative complicanze per tumori prostatici a basso grado (i.e., iPCa), che hanno un forte impatto sulla vita del paziente.

C08 - Carenza di alternative (unmet needs)

Non pertinente

C09 - Grado di consenso nelle linee guida cliniche e stato regolatorio

Le Linee guida europee [1], nelle raccomandazioni per lo screening e l'individuazione precoce del PCa, indicano i marcatori sierologici (tra cui il PHI) con raccomandazione debole.

Il Fabbricante Beckman Coulter ha presentato la Dichiarazione di conformità alla normativa sui dispositivi medici diagnostici in vitro ai sensi del Regolamento 2017/746, Classe di rischio C Regola 3, certificata dall'Organismo Notificato BSI Group (n. 2797), in corso di validità.

Attualmente non è stato predisposto da Regione un Codice prestazione per l'esecuzione del test e quindi non è presente nel Nomenclatore Tariffario la tariffa di rimborso del test PHI.

Impatto economico e finanziario della tecnologia

C10 - Impatto finanziario diretto sul SSN

Bouttell et al. hanno condotto un'analisi costo beneficio [13] confrontando il percorso diagnostico che prevede l'esecuzione di biopsia in uomini con DRE normale ma PSA compreso tra 4 e 10 ng/ml, con un percorso diagnostico proposto utilizzando il Prostate Health Index. I dati per il modello sono stati tratti da uno studio di coorte prospettico reclutato presso un singolo istituto di Hong Kong e da analisi dei costi. È emerso che l'utilizzo di un punteggio PHI di cut-off di 35 per evitare la biopsia costerebbe 3.000 HK\$ (333,8 €) e consentirebbe un risparmio di 7.988 HK\$ (888,8 €) per paziente in costi di biopsia e di 511 HK\$ (56,86 €) grazie alla riduzione degli eventi avversi correlati alla biopsia. L'impatto netto dei risparmi è stato stimato in 5.500 HK\$ (611,97 €).

Uno studio cinese condotto da Chiu et al. [14] ha rilevato che l'adozione del test PHI per i pazienti con DRE negativo e punteggio PSA compreso tra 4 e 10 ng/ml, può generare significativi risparmi sui costi, sebbene vi siano la possibilità che una percentuale di tumori di tutti i gradi non siano diagnosticati. Il risparmio sui costi deriva dal fatto che il test PHI stratifica gli uomini in coloro che necessitano di biopsia e coloro che possono evitarla e accedere al programma di monitoraggio. Poiché la biopsia e gli eventi avversi ad essa associati sono costosi da gestire, una strategia che eviti una percentuale relativamente piccola di biopsie ha il potenziale per generare risparmi che superano i costi dei test su tutti i pazienti in questa popolazione, ma questo deve essere bilanciato con i rischi di casi non diagnosticati e i costi e gli esiti clinici a lungo termine. Al valore limite di base di 35, i dati dello studio indicavano che il cancro nel 4,2% della popolazione (incluso lo 0,53% con tumori di alto grado) poteva essere non diagnosticato. Tuttavia, applicando un valore limite di 55 ai dati dello studio, il cancro alla prostata nel 9,5% della popolazione sarebbe stato non diagnosticato, incluso il 2,1% con tumori di alto grado. Se il valore limite fosse ridotto a 25, circa un terzo delle biopsie

potrebbe essere evitato, con poco più dell'1% di tutti i casi di cancro non diagnosticati, incluso meno dello 0,2% dei tumori di alto grado.

I risultati sui costi sono ampiamente coerenti con tre precedenti valutazioni economiche di PHI. Il primo studio di Nichol et al [15] era un'analisi di budget impact di PHI più PSA totale e percentuale di PSA libero rispetto al solo PSA. Questo studio ha valutato l'impatto sui costi totali di 1 anno di PHI più PSA rispetto al solo PSA in un programma di screening da una prospettiva sociale statunitense negli uomini di età compresa tra 50 e 75 anni. Utilizzando soglie per il test PSA di 2 ng/ml e 4 ng/ml, hanno stimato un risparmio sui costi rispettivamente di \$ 356.647 e \$ 94.219 in una coorte di una compagnia assicurativa nazionale di 100.000 uomini. Il 90% del risparmio complessivo è derivato dall'evitare biopsie non necessarie. Un ulteriore studio di Nichol et al [16] ha esteso la loro precedente analisi a un'analisi costo-utilità con un orizzonte temporale di 25 anni. Questa analisi estesa ha rilevato che PHI più PSA ha superato la strategia PSA da solo per entrambe le soglie di 2 ng/ml e 4 ng/ml, offrendo un risparmio sui costi rispettivamente di \$ 1.199 e \$ 443 insieme a guadagni di utilità di 0,08 e 0,03. Entrambi gli studi di Nicholl et al hanno utilizzato dati rilevanti per la popolazione statunitense. L'ultimo studio di valutazione economica è stato Heijnsdijk et al [17] che ha valutato il rapporto costo-efficacia dell'utilizzo di un cut-off PHI di 25 come aggiunta al PSA con un cut-off di 3 ng/ml in una popolazione europea di screening di età compresa tra 50 e 75 anni. Questo studio ha rilevato una riduzione delle biopsie negative del 23%, una riduzione del 17% dei costi di diagnosi e dell'1% del costo totale del cancro alla prostata.

Nicholl et al [15] suggeriscono che le conseguenze negative dei casi di mancata diagnosi sono limitate in quanto è probabile che vengano riscontrati in screening successivi. In effetti, i falsi negativi rappresentano diagnosi ritardate piuttosto che mancate. Inoltre, i tumori mancati tendono ad avere punteggi di Gleason relativamente bassi e la maggior parte dei tumori riscontrati 2-4 anni dopo uno screening iniziale sono ancora curabili. Gli autori propongono che gli uomini al di sotto del punteggio PHI di 35 si sottopongano a un test PSA annuale fino all'età di 78 anni, quando la sopravvivenza media da PCa supera l'aspettativa di vita. Tuttavia, l'entità e il grado dei falsi negativi richiederebbero ulteriori studi.

Sulla base degli studi attinti dalla letteratura, dunque, si evince che l'impiego del test PHI potrebbe contribuire a ridurre il numero di risonanze magnetiche e biopsie eseguite nella popolazione con sospetto carcinoma prostatico. Al fine di quantificare l'impatto sui costi, si riportano i dati disponibili nei sistemi gestionali aziendali di ASST Santi Paolo e Carlo: il costo medio sostenuto per una risonanza magnetica è pari a circa 273 euro per esame, a fronte di un rimborso di circa 256 euro; per quanto riguarda le biopsie prostatiche, invece, i costi variano da 103 a 485 euro, in funzione della tecnica utilizzata (standard o fusion). Si segnala che, per la metodica fusion, il servizio in ASST è in parte esternalizzato. Il rimborso previsto per la procedura è pari a 94,9 euro.

Al momento non è disponibile una stima attendibile del costo del test PHI all'interno dell'ASST, perché il fornitore non è in grado di quantificare il prezzo a test, visto che la tecnologia è di recente introduzione sul mercato e non rimborsato dal SSN. Tale incertezza limita la possibilità di effettuare una valutazione economica completa e di determinare se l'introduzione del PHI possa tradursi in una riduzione complessiva dei costi per l'Azienda.

Attualmente, all'interno di ASST Santi Paolo e Carlo vengono eseguite circa 600 biopsie prostatiche con metodica fusion e circa 100 biopsie sistemiche. Le risonanze magnetiche effettuate annualmente, invece, sono circa 600, in numero inferiore alle biopsie perché probabilmente vengono eseguite anche presso altri centri. Nel loro complesso, questi pazienti costituiscono un potenziale bacino di utenza per l'introduzione della nuova tecnologia.

C11 - Impatto su altre spese sanitarie

L'introduzione della nuova tecnologia non dovrebbe generare impatti significativi su altre voci di spesa sanitaria, ad eccezione del costo di acquisizione della tecnologia stessa. Tuttavia, al momento tale costo non è quantificabile, rendendo impossibile una stima completa dell'onere economico associato alla sua implementazione.

C12 - Impatto su altre spese non sanitarie

L'introduzione della nuova tecnologia potrebbe contribuire a ridurre il carico di lavoro dei tecnici di anatomia patologica. Tale effetto potrebbe tradursi, almeno in parte, in una diminuzione dei costi legati al personale dedicato a queste attività.

Impatto organizzativo

C13 - Conseguenze organizzative per il dipartimento aziendale utilizzatore

L'introduzione del PHI nel percorso diagnostico dei soggetti con sospetto clinico di PCa comporta potenziali benefici sull'efficienza del sistema e sulla qualità dell'assistenza. La migliore selezione dei pazienti candidati alla biopsia prostatica riduce infatti il numero di procedure non necessarie che, come già detto in precedenza, rappresentano una percentuale elevata delle biopsie eseguite. Tale riduzione ha importanti ricadute sia cliniche che organizzative: infatti, la minore necessità di biopsie e di trattamenti per tumori a basso grado comporta una riduzione del rischio di complicanze (emorragiche, flogistiche e infettive) con conseguente diminuzione del carico di attività sulle risorse che gestiscono i pazienti sottoposti a tali procedure. Analogamente per la riduzione della gestione degli effetti collaterali legati alla somministrazione del mezzo di contrasto per RMmp.

Inoltre, il PHI può ridurre i ricoveri per interventi - e le potenziali complicanze post-intervento - eseguiti per tumori prostatici a basso grado. Pertanto, il dosaggio del PHI può avere un impatto sui diversi reparti che si occupano di gestire i pazienti con sospetto/diagnosi di Pca.

C14 - Conseguenze organizzative per altri dipartimenti aziendali

Dal punto di vista organizzativo, una diminuzione al ricorso alla biopsia prostatica determina una riduzione dell'utilizzo di sale dedicate per lo svolgimento della biopsia, nonché di una riduzione della pressione sulle unità operative di Urologia e Anatomia Patologica, con un conseguente miglioramento dell'allocazione delle risorse e della capacità di presa in carico dei casi realmente sospetti. Parallelamente, si riduce anche la domanda di esami radiologici di secondo livello, con diminuzione della lista d'attesa per tali prestazioni.

C15 - Conseguenze organizzative per il sistema sanitario

Dal punto di vista clinico-assistenziale, infine, a livello organizzativo complessivo, il PHI può consentire una ottimizzazione dei flussi di lavoro e una riduzione dei costi indiretti legati alla gestione delle complicanze, ai tempi di degenza e alle risorse umane impegnate. Ne risulta un modello più sostenibile e funzionale di gestione dei pazienti con sospetto PCa, che favorisce la concentrazione degli interventi diagnostici e terapeutici sui casi clinicamente più rilevanti, riducendo fenomeni di over-diagnosi e over-treatment.

Equità e impatto etico, impatto sociale, impatto legale

C16 - Equa opportunità di accesso

Non esaminato

C17 - Pressione e difficoltà dei portatori di interesse

Non esaminato

C18 - Adesione a requisiti legali e al mandato del SSN

Non esaminato

C19 - Implicazioni strategiche per azienda

Non esaminato

RICERCA E ANALISI DELLA DOCUMENTAZIONE

Il presente ALERT HTA non è una revisione sistematica ed è stato redatto in coerenza con le indicazioni regionali nel programma regionale di valutazioni HTA e tenendo presente le raccomandazioni della collaborazione europea EUnetHTA:

- Documentalista scientifico nel gruppo di lavoro: Dr. Gambitta, Dr.ssa Maggi
- Le ricerche sono state effettuate nei servizi informativi: Pubmed
- Per le ricerche su database bibliografici la strategia di ricerca è stata definita all'avvio del lavoro. È riportata, datata, in appendice
- In appendice sono riportate:
 - le ricerche bibliografiche;
 - la procedura di selezione delle documentazioni reperite (sintetizzata nel diagramma PRISMA);
- L'elenco degli studi inclusi e citati nel testo è riportato nella sezione Bibliografia.

QUESITO

Parole Chiave: Prostate Health Index, Prostate Cancer, PHI

METODI

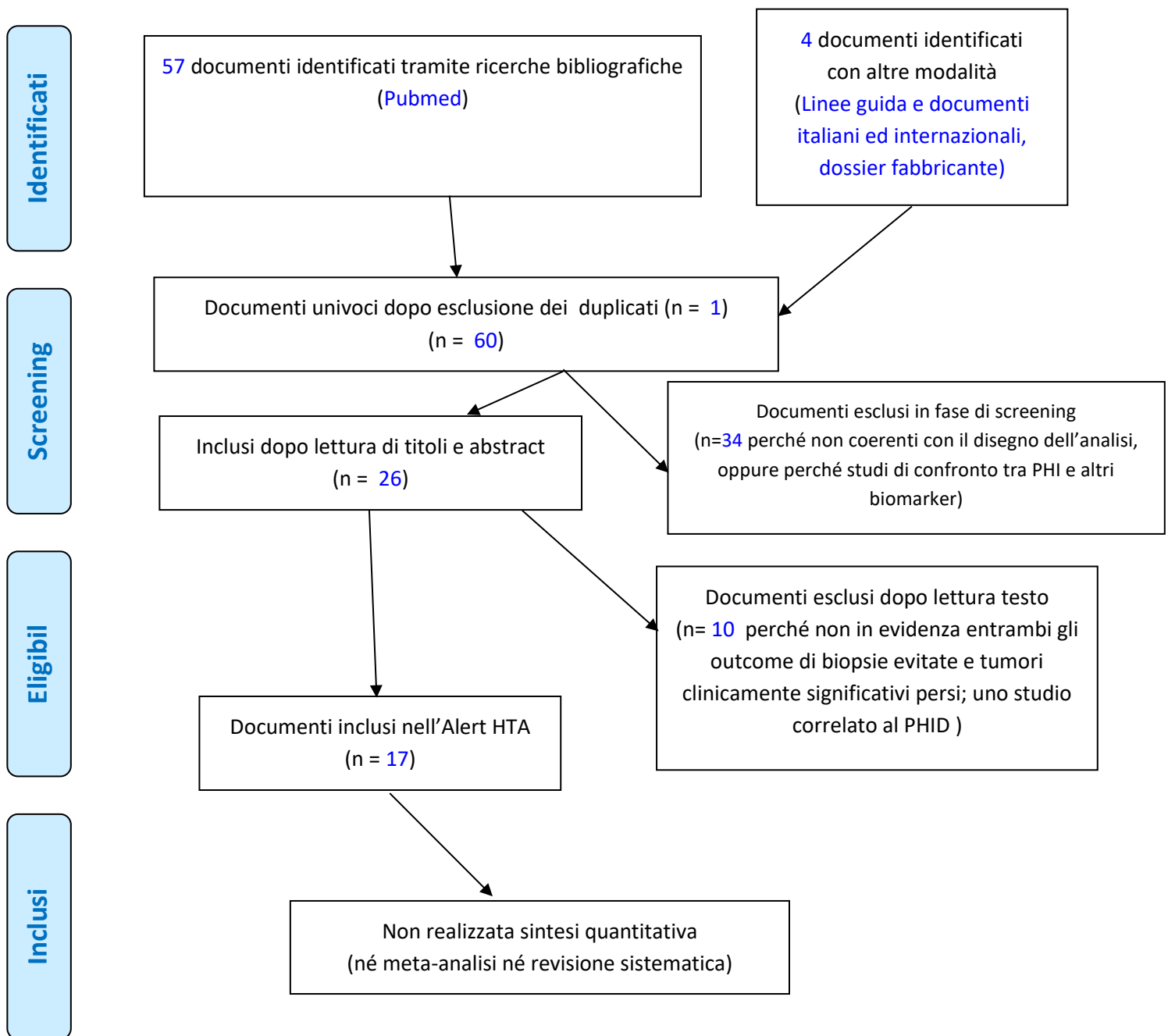
Tabella PICO

Componente	Domande rilevanti
Popolazione	Individui con sospetto clinico di PCa, sulla base del PSA tot, compreso tra 2 e 10 ng/ml, e più nello specifico tra 2-4 con fattori di rischio (familiarità per PCa, etnia africana, familiarità per BRCA1-2, BMI >30, EDR sospetta/dubbia, PSA velocity >0.75) e 4-10.
Intervento	PHI (Prostate Health Index) - indice di salute prostatica
Comparatore	Standard of care
Outcomes	Riduzione di biopsie non necessarie senza ridurre l'identificazione di tumori ad alto grado (i.e., csPCa)

Ricerche eseguite nel SETTEMBRE 2025.

Revisione finale delle ricerche: NOVEMBRE 2025.

Selezione delle documentazioni



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

BIBLIOGRAFIA (studi inclusi nella revisione narrativa)

1. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2025
2. National Cancer Institute 2023
3. AIOM I numeri del cancro in Italia 2024
4. Istruzioni per l'uso, ACCES Hybritech p2PSA[-2]proPSA © 2024 Beckman Coulter, Inc.
5. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, David Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, Miller FH. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods” *Urology*. Author manuscript; available in PMC 2020 Jul 1. Published in final edited form as: *Urology*. 2019 Jul; 129: 153–159.
6. Choi J, Kang M, Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM. Correlation between Gleason score distribution and Prostate Health Index in patients with prostate-specific antigen values of 2.5-10 ng/mL. *Investig Clin Urol*. 2020 Nov;61(6):582-587. doi: 10.4111/icu.20200084
7. Garrido MM, Marta JC, Rui M, Bernardino RM, Guerra J, Fernandes F, Pereira MH, Ribeiro R, Holdenrieder S, Pinheiro LC, Guimaraes JT. The Percentage of [-2]Pro-Prostate-Specific Antigen and the Prostate Health Index Outperform Prostate-Specific Antigen and the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer and Can Be Used as Reflex Tests. *Arch Pathol Lab Med* 2021; 1-10
8. Kim JY, Yu JH, Sung KH, Cho DY, Kim HJ, Yoo SJ. Usefulness of the prostate health index in predicting the presence of prostate cancer among Korean men: a prospective observational study. *BMC Urol* 2021; 21:131.
9. Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Zhang K, Qi W, Geng S, Wang W, Cui J, Jiang X, Li R, Zhu Y, Chen S, Shi B. Nomograms Combining PHI and PI-RADS in Detecting Prostate Cancer: A Multicenter Prospective Study. *J Clin Med*. 2023 Jan 1;12(1):339.
10. Hsieh P, Li T, Lin W, Chang H, Huang C, Chang C, Yang C, Yeh C, Huang W, Wu H. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in estimating the histological diameter of prostate cancer . *BMC Urology* (2021) 21:161.
11. Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Qi W, Zhong M, Lv G, Jiang Z, Zhu M, Wang W, Shi B, Chen S, Zhu Y. The function of Prostate Health Index in detecting clinically significant prostate cancer in the PI-RADS 3 population: a multicenter prospective study. *World J Urol*. 2023 Feb;41(2):455-461.
12. Song B, Song SH, Hwang SI, Lee HJ, Lee H, Hong SK, Byun S, Lee S. Clinical value of prostate health index as an indicator for recommending magnetic resonance imaging in patients with gray-zone prostate-specific antigen level. *World J Urol*. 2023 Oct 4. doi: 10.1007/s00345-023-04613-7.
13. Bouttell J, Teoh J, Chiu PK, Chan KS, NG CF, Hrggie R, Hawkins N Economic Evaluatio of introduction of Prostate Health Index as a rule-out test to avoid unnecessary biopsies in mn with prostat specific antigen levels of 4-10 in Hong Kong PLS ONE April 2019
14. Chiu P, Roobol M, Teoh J, Lee W, Yip S, Hou S et al. Prostate health index (PHI) and prostate-specific antigen (PSA) predictive models for prostate cancer in the Chinese population and the role of digital rectal examination-estimated prostate volume. *International Urology And Nephrology* 2016; 48(10), 1631–1637.
15. Nichol M, Wu J, An J, Huang J, Denham D, Frencher S, Jacobsen SJ. Budget impact analysis of a new prostate cancer risk index for prostate cancer detection. *Prostate Cancer And Prostatic Diseases* 2011;14(3), 253–261.
16. Nichol M, Wu J, Huang J, Denham D, Frencher S, Jacobsen SJ. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection. *BJU International* 2011; 110(3), 353–362
17. Heijnsdijk E, Denham D & de Koning H. The Cost-Effectiveness of Prostate Cancer Detection with the Use of Prostate Health Index. *Value In Health* 2016; 19(2), 153–157.