

# Analisi di budget impact sull'utilizzo di pegfilgrastim nella profilassi della neutropenia febbrile in Italia

Giovanni Rosti<sup>1</sup>, Maria Lebboroni<sup>1</sup>, Ario Cerchiari<sup>2</sup>, Pablo Katz<sup>3</sup>



## ABSTRACT

**Introduction:** prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) is indicated for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy.

**Objective:** to evaluate the budgetary impact for the Italian NHS.

**Design:** a decision-analytic model has been developed to analyze the budget impact from the national health care system perspective. Costs include direct healthcare costs to the public payer of G-CSFs as well as their administration costs and costs of FN-related events. The comparison has been done using prophylaxis with G-CSF (filgrastim for 11 days, pegfilgrastim, lenograstim for 11 days) and antibiotics.

**Patients and participants:** The population of interest for the analysis were patients with breast cancer in stage II and III and patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

**Main outcome measures and results:** for all the three patients group (NHL, Breast II and III), and for all the chemotherapy regimens (CHOP 21 and R-CHOP 21 for NHL, AC-T, TAC and TC for Breast stage II and III) the budget impact analyses shows a cost reduction for the Italian NHS, as a result of an increase of the use of pegfilgrastim.

**Conclusions:** in Italy, a treatment strategy including pegfilgrastim as either primary or secondary prophylaxis provides value for money.

**Keywords:** Pegfilgrastim; Neutropenia febbrile; Budget impact  
*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2011; 12(3): 119-127*

## INTRODUZIONE

La chemioterapia sopprime il sistema ematopoietico alterando i meccanismi di difesa dell'ospite e riducendo la produzione midollare di leucociti. In particolare, la neutropenia è una complicanza grave e frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici mielosoppressivi. Il grado e soprattutto la durata della neutropenia determinano il rischio di infezioni e sono associate a ritardi o riduzioni della dose del trattamento chemioterapico, che possono compromettere la prognosi del paziente. Ciò è particolarmente rilevante nei regimi terapeutici che hanno come obiettivo la guarigione.

La neutropenia può essere classificata in 5 gradi di severità (da 0 a 4), dove il grado 4, o neutropenia grave, è definito da un conteggio assoluto di neutrofili (ANC) inferiore a 500 cellule/mm<sup>3</sup>. La neutropenia febbrile (NF) può essere definita come ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, oppure ANC < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l e previsto in diminuzione sotto i 0,5 x 10<sup>9</sup>/l entro 48 ore, con febbre o segni clinici di sepsi [1]. Nonostante i progressi effettuati grazie al supporto della terapia antibiotica, la neutropenia febbrile è ancora oggi considerata

un'emergenza medica associata a importante morbilità/mortalità e a costi elevati. Il grado e la durata della neutropenia, infatti, determinano il rischio di conseguenti infezioni e sono associati a riduzioni e/o ritardi nella chemioterapia che possono a loro volta compromettere la prognosi del paziente [2,3]. La RDI (*Relative Dose Intensity*) è la quantità di farmaco somministrata nell'unità di tempo, relativa a una dose di farmaco arbitrariamente scelta come standard per un regime di polichemioterapia; la RDI è la media tra i valori ottenuti dal rapporto tra l'intensità di dose dei diversi farmaci e i rispettivi standard [4]. È stata dimostrata l'esistenza di un'associazione positiva tra l'intensità di dose somministrata e la risposta alla chemioterapia nei setting neoplastici del carcinoma della mammella [5] e nei linfomi [6-8]. I fattori di stimolazione delle colonie granulocitarie (G-CSF – *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) inducono la proliferazione dei progenitori dei neutrofili e promuovono la loro differenziazione in forme mature, favorendone il rilascio in circolo. Esistono tre forme di rHuG-CSF (*recombinant human G-CSF*): filgrastim (non glicosilato), lenograstim

<sup>1</sup> Oncologia Medica, Ospedale Regionale, Azienda Unità Locale Socio Sanitaria n°9 di Treviso

<sup>2</sup> Amgen Dompe SpA, Italia

<sup>3</sup> CSD Medical Research Srl, Italia

**Corresponding author**

Pablo Katz  
pablo.katz@cegedim.com

Fattori di rischio	
Correlati alla chemioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regime chemioterapico</li> <li>• Mantenimento della RDI</li> <li>• Pregressi trattamenti chemioterapici</li> <li>• Concomitante pregressa radioterapia sul midollo osseo</li> <li>• Neutropenia complicata nel ciclo precedente</li> <li>• Ritardo nella CT</li> <li>• Pregressa riduzione della dose</li> </ul>
Correlati al paziente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età &gt; 65 anni</li> <li>• Sesso femminile</li> <li>• Basso performance status (ecog ≥ 2)</li> <li>• Scarso livello nutrizionale</li> <li>• Immunodepresso (HIV)</li> <li>• Neutropenia o linfocitopenia pre-esistente</li> <li>• Ferite aperte e/o infezioni tissutali attive</li> <li>• Comorbidità (malattie CV, BPCO, epatopatie, diabete, anemia)</li> </ul>
Correlati alla patologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo di tumore</li> <li>• Metastasi al midollo osseo</li> <li>• Malattia avanzata refrattaria</li> <li>• Livelli elevati di LDH (linfomi)</li> </ul>

**Tabella I**  
Fattori di rischio di neutropenia febbrile (modificato da Linee Guida AIOM, 2010 [2])

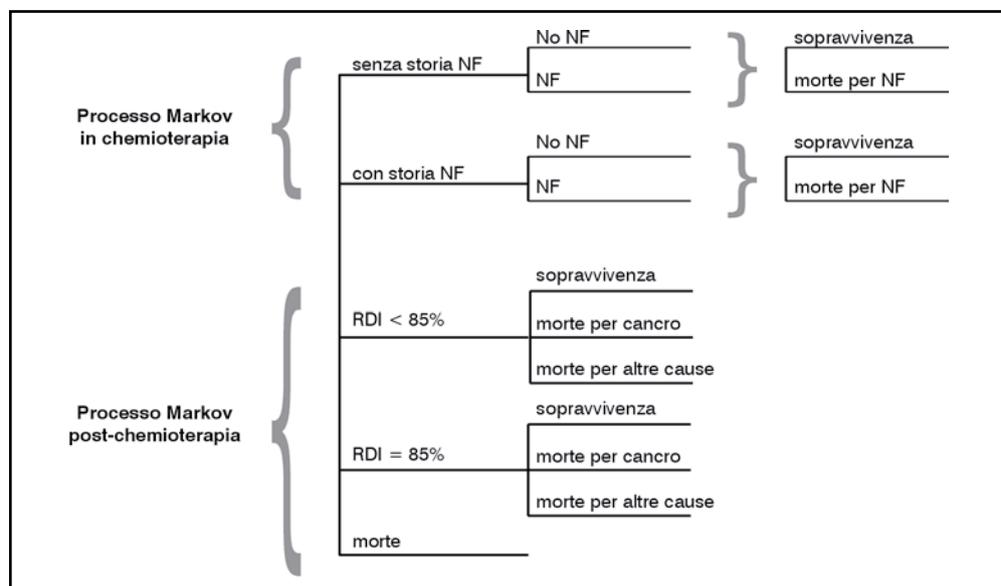
(glicosilato) e pegfilgrastim; quest'ultimo è la formulazione peghilata di filgrastim, sintetizzata coniugando covalentemente filgrastim e una molecola lineare di glicole monometossipoli-etilenico (PEG). A differenza di filgrastim, la cui emivita plasmatica è di 3-4 ore, la molecola peghilata ha un'emivita plasmatica dalle 46 alle 62 ore [9]. La metanalisi di Kuderer e colleghi [10], condotta su 17 studi clinici randomizzati, ha confermato che l'uso profilattico di G-CSF riduce significativamente non solo il rischio di neutropenia febbrile, ma anche il tasso di mortalità, compresa quella correlata alle infezioni, garantendo la somministrazione di una corretta intensità di dose. La profilassi con G-CSF è definita primaria quando effettuata a seguito del ciclo iniziale di chemioterapia (e di tutti i cicli

successivi), è invece definita secondaria quando la somministrazione di G-CSF avviene nei cicli di chemioterapia successivi a quello in cui si sia verificato un evento di NF [6].

In accordo con le recenti indicazioni dell'ASCO *Update Committee* [11], con le linee guida NCCN [12] e con le linee guida EORTC [1], la somministrazione di G-CSF per la profilassi primaria della NF è raccomandata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di NF sia ≥ 20%. La definizione del rischio di NF è il risultato di una complessa valutazione delle caratteristiche del paziente, del regime di chemioterapia utilizzato, nonché della patologia sottostante (Tabella I).

Due studi multicentrici, in doppio cieco, randomizzati, di fase III hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza di una singola dose di pegfilgrastim con quelle derivanti da una somministrazione giornaliera di filgrastim in 157 [9] e 310 [13] pazienti rispettivamente con tumore alla mammella di stadio II-IV che avevano ricevuto quattro cicli di doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> e docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ogni tre settimane. L'incidenza di NF nei pazienti che avevano ricevuto pegfilgrastim vs filgrastim era del 13% vs 20% e 9% vs 18%, rispettivamente. Questi trial non erano stati originariamente disegnati per dimostrare la superiorità di un G-CSF rispetto all'altro in termini di diminuzione di NF, pertanto, i dati emersi sono stati rivalutati alla luce dei risultati di una metanalisi sulla riduzione dell'incidenza della neutropenia febbrile. La metanalisi effettuata ha indicato una superiorità di pegfilgrastim su filgrastim per questo end-point, con un RR pooled di 0,64 (95% CI 0,43-0,97), anche se i risultati non permettono una conclusione definitiva [14].

L'obiettivo del presente studio è di valutare quale sia l'impatto sul budget del SSN italiano derivante da un aumento nell'uso di pegfilgra-



**Figura 1**  
Struttura dei processi di Markov alla base del modello analitico-decisionale

Tipo di cancro	Acronimo	Descrizione	Rischio di NF
Carcinoma mammella	TC	Docetaxel-ciclofosfamide	Medio (10-20%)
	AC-T	Doxorubicina-ciclofosfamide seguiti da docetaxel	Alto (> 20%)
	TAC	Docetaxel-doxorubicina-ciclofosfamide	Alto (> 20%)
NHL	CHOP	Ciclofosfamide-doxorubicina-vincristina-prednisone	Alto (> 20%)
	CHOP-R	Ciclofosfamide-doxorubicina-vincristina-prednisone-rituximab	Medio (10-20%)

**Tabella II**

Cancro e regimi chemioterapici (modificata da Linee guida EORTC, 2010 [1])

stim nella riduzione dell'incidenza della NF in pazienti con carcinoma alla mammella o linfoma non Hodgkin (NHL) sottoposti a chemioterapia. L'analisi di budget impact si focalizza su due distinti scenari: il primo è caratterizzato da un aumento delle quote di mercato di pegfilgrastim come stimato per l'anno 2013, mentre il secondo è definito dalla totalità dei pazienti in profilassi primaria con pegfilgrastim.

## MATERIALI E METODI

È stato sviluppato un modello analitico-decisionale per la stima dei costi e dei benefici clinici associati a ogni strategia di profilassi per episodi di neutropenia febbrile. Poiché l'analisi si è focalizzata sia sul cancro della mammella di stadio II e III, sia sull'NHL, si è resa necessaria la variazione di alcuni parametri a seconda della tipologia di cancro di volta in volta considerata. Il modello analitico-decisionale è stato costruito in Microsoft Excel™ (2003) ed è costituito da due processi di Markov, la cui struttura è rappresentata in Figura 1. Il primo processo rappresenta gli eventi di NF che si verificano durante la chemioterapia, mentre il secondo traccia la sopravvivenza in fase post-chemioterapica. L'input iniziale del modello è la scelta di una delle strategie di profilassi. A seconda del tipo di cancro e del regime adottato, la durata della chemioterapia può variare da 4 a 8 cicli. Durante ciascuno dei cicli di chemioterapia che costituiscono il primo processo del modello, denominato "on-chemioterapia", i pazienti vengono valutati in base alla presenza o meno di NF. Il verificarsi dell'episodio di NF dà luogo al ricovero ospedaliero. I pazienti che sviluppano NF possono morire oppure sopravvivere, in questa parte del modello vengono considerati unicamente i decessi dovuti a NF, mentre vengono tralasciati i decessi dovuti ad altre cause (per esempio la morte per cancro o per cause naturali) poiché, in quanto di ridotta entità e indipendenti dalla strategia di profilassi, si ritiene che non vadano a influenzare i risultati del modello. Una volta completata la chemioterapia, i pazienti fanno il loro ingresso nel secondo processo di Markov, denominato "post-chemioterapia", e viene loro associato un determinato rischio di sviluppare NF definito sulla base dell'intensità di dose relativa loro

somministrata durante i cicli di chemioterapia. In questa fase viene valutata la sopravvivenza post-chemioterapica su base annua; i possibili outcome sono la sopravvivenza, la morte per cancro e la morte per altre cause.

Le popolazioni d'interesse per il modello economico sono i pazienti con carcinoma della mammella in stadio II e III e i pazienti con NHL sottoposti a chemioterapia. Dal momento che non esistono in letteratura pubblicazioni che riportino l'incidenza in Italia di carcinoma della mammella stratificata per stadio, i dati utilizzati sono stati reperiti dal registro tedesco Krebsregister [15]. Nello specifico si è utilizzata un'incidenza pari allo 0,050% per il carcinoma della mammella in stadio II e un'incidenza pari allo 0,007% per il carcinoma della mammella in stadio III. Relativamente all'incidenza di NHL (0,018%) si è fatto riferimento al dato Globocan [16]. Il modello stima 14.970 pazienti con carcinoma della mammella in stadio II, 1.950 pazienti con carcinoma della mammella in stadio III e 10.800 pazienti con NHL. I regimi chemioterapici selezionati per il modello sono AC-T, TAC e TC per il carcinoma alla mammella e CHOP e CHOP-R per il NHL e sono la principale determinante del rischio di NF. I regimi considerati, infatti, sono i più comunemente adottati nel trattamento delle rispettive patologie e sono associati a un rischio medio-alto di NF (Tabella II).

Le strategie di profilassi confrontate in questo modello sono: profilassi primaria con pegfilgrastim, profilassi primaria con filgrastim, profilassi primaria con lenograstim, profilassi primaria con antibiotici, profilassi secondaria con pegfilgrastim, profilassi secondaria con filgrastim, profilassi secondaria con lenograstim e profilassi secondaria con antibiotici. I rischi di NF utilizzati nel modello sono di tre tipi: il rischio al primo ciclo di chemioterapia e il rischio al secondo ciclo di chemioterapia e successivi, con o senza precedenti episodi di NF. Ogni paziente ha un rischio di NF di base che varia in relazione al regime di chemioterapia. I dati relativi al rischio di NF per TAC, AC-T, CHOP e CHOP-R sono stati ricavati dalla letteratura e dai trial clinici [17-23]. Il modello si fonda sull'assunto che, in seguito al presentarsi di un episodio di NF, il rischio di un nuovo episodio

Strategia	Quote di mercato (%)			
	2010	2011	2012	2013
Filgrastim	33,86	39,81	45,22	46,17
Pegfilgrastim	21,30	23,37	24,89	26,13
Lenograstim	39,85	31,83	24,99	22,71
Antibiotici	5,00	5,00	5,00	5,00
Totale	100	100	100	100

**Tabella III**

Quote di mercato delle diverse strategie di utilizzo dei G-CSF [27]

Farmaco	Prezzo* (€)
Lenograstim (Myelostim)	79,38
Filgrastim <sup>o</sup>	70,27
Pegfilgrastim (Neulasta)	622,72
Ciprofloxacina 500 mg/die	0,75

**Tabella IV**

Prezzi della profilassi della NF [27]

\* prezzo massimo di cessione agli ospedali

<sup>o</sup> prezzo medio ponderato sulla base delle quote di mercato negli anni 2010-2013 tra filgrastim branded e filgrastim biosimilare

di NF sia più alto. Al contrario, la profilassi con G-CSF riduce il rischio di NF sulla base dell'efficacia. È stata utilizzata un'interpolazione lineare per ricavare i dati di efficacia dei regimi giornalieri di G-CSF accogliendo i risultati dello studio di Lyman e colleghi del 2009 [24]. Il modello ha valutato la mortalità dovuta a NF, la mortalità per cancro e la mortalità dovuta da altre cause. La mortalità per NF è stata stimata utilizzando i dati di Kuderer e colleghi [25]. Per la fase II e la fase III del cancro al seno la mortalità per NF è stata stimata essere pari a 3,6%, mentre per l'NHL è stata stimata pari a 8,9%. I dati di sopravvivenza della popolazione affetta da cancro sono stati ottenuti dal database statunitense SEERStat [26] per il basecase. La mortalità dovuta ad altre cause è stata derivata dalle tavole di sopravvivenza paese-specifiche. Nel processo "post-chemioterapia" anche il valore di RDI ha un impatto sulla sopravvivenza. Le probabilità di avere una RDI inferiore all'85% per i diversi regimi chemioterapici sono state reperite dalla ricerca pubblicata da Shayne e colleghi del 2006 [7] e sono state calcolate sulla base dell'età e della storia di NF. I pazienti con tumore alla mammella con RDI alta hanno una probabilità di sopravvivere che è pari all'incirca a una volta e mezzo rispetto a quella dei pazienti con RDI basso (HR = 1,450) [5], mentre i pazienti con NHL con RDI alto hanno una probabilità di sopravvivere doppia rispetto a quelli con RDI basso (HR = 2,083) [6]. Il modello utilizza le quote di mercato attuali (anno 2010) delle diverse strategie di utilizzo dei G-CSF, e quelle stimate per l'anno 2013. Queste stime, riportate in Tabella III, sono tratte da un'ana-

lisi effettuata internamente ad Amgen Dompé S.p.A. su dati IMS [27].

La profilassi con filgrastim e lenograstim utilizzata nel modello prevede una copertura pari a 11 fiale per ciclo chemioterapico (somministrazione giornaliera), come da utilizzo nei trial clinici registrati [10]. Si è inoltre scelto di condurre un'analisi di sensibilità considerando un numero di fiale inferiore, e in particolare, 4 fiale per lenograstim e 4 fiale per filgrastim. La scelta di condurre l'analisi di sensibilità con 4 fiale è supportata dai risultati dello studio osservazionale OBSERVE nel quale si dimostra che il numero di fiale utilizzato nella realtà clinica italiana è  $\leq 3$  nel 45% dei cicli e 4-5 nel 37% dei cicli [28]. Inoltre si è scelto di considerare nell'analisi di sensibilità dei prezzi inferiori per le opzioni terapeutiche confrontate. In particolare si è utilizzato una stima interna Amgen [27] per determinate i prezzi medi di cessione agli ospedali delle terapie confrontate (vedi analisi di sensibilità). L'analisi di sensibilità è stata condotta per lo scenario 1 con le stime delle quote di mercato al 2013. L'analisi dei costi è stata condotta dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale italiano. La valuta utilizzata in quest'analisi è l'Euro (1 € = 1,451 US\$). I costi considerati nell'analisi comprendono i costi sanitari diretti dei G-CSF (costi di acquisizione della terapia profilattica), i costi di gestione (costi della chemioterapia) e i costi degli eventi correlati alla NF (costi delle ospedalizzazioni e costi derivanti dalla variazione del regime chemioterapico sul decorso della malattia tumorale). I costi di acquisizione della profilassi sono stati forniti da Amgen [27] e sono riassunti in Tabella IV.

Per la valorizzazione economica di filgrastim è stato utilizzato il prezzo massimo di cessione alle strutture ospedaliere; per lenograstim, invece, è stato utilizzato il prezzo ex-factory. Al fine di considerare il progressivo aumento di utilizzo dei farmaci G-CSF biosimilari, è stato utilizzato un prezzo medio ponderato sulla base delle quote di mercato degli anni 2010-2013 fra filgrastim e i relativi farmaci biosimilari. I costi della chemioterapia sono stati reperiti dal sito dell' "Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco" (UVEF) di Verona [29]. Per quanto riguarda i costi delle ospedalizzazioni, poiché valutare il costo di un caso di neutropenia febbrile pone particolari difficoltà, non è possibile utilizzare le tariffe ospedaliere come proxy del costo reale. Il motivo di questa impossibilità deriva dal fatto che la NF solitamente si manifesta in pazienti che sono già in corso di assistenza sotto un altro DRG (tipicamente per interventi antitumorali) oppure perché assieme alla NF vengono riscontrati altri sintomi e quindi il DRG viene assegnato sulla base degli agenti patogeni eventualmente identificati [30]. Diversi studi hanno valutato il costo della neutropenia considerando la tariffa DRG come proxy del costo

del ricovero, in particolare Danova e colleghi [31] e Ravasio e colleghi [32] hanno considerato la tariffa associata al DRG 398 – Disturbi del sistema reticoloendoteliale e immunitario con complicanze. In questo studio si è deciso di non utilizzare un unico DRG in quanto, come citato da Lucioni e colleghi [30], nella pratica clinica quotidiana vengono utilizzati diversi codici ai fini del rimborso del ricovero. A questo proposito è stato utilizzato un simulatore, o *groupier*, disponibile online [33]; tale strumento, utilizzando come parametri l'età media dei pazienti, la diagnosi di tumore (carcinoma alla mammella oppure NHL) e complicanza (utilizzato il codice DRG 398), simula le varie possibilità che si aprono al medico al momento della codifica del DRG. In questo modo si è riuscito a stabilire un costo di ricovero differente per tipologia di tumore. I costi di somministrazione della profilassi non sono stati inseriti nel modello perché considerati trascurabili, vista l'alta percentuale di auto somministrazioni nella realtà italiana. Anche i costi di laboratorio non sono stati inseriti, dato il basso impatto economico che rappresentano rispetto alle altre voci di costo.

L'analisi di budget impact (BIA) è una parte essenziale della valutazione economica di una tecnologia sanitaria. Questa tipologia di analisi è sempre più richiesta dalle autorità sanitarie nazionali, regionali e locali, come supporto decisionale per l'autorizzazione all'immissione in commercio, la concessione del rimborso o l'inserimento in prontuario. In particolare, la BIA stima le conseguenze derivanti da un cambiamento nelle quote di utilizzo delle diverse opzioni terapeutiche per il trattamento di una determinata patologia in termini di impatto sulla spesa. L'analisi di budget impact è uno strumento di supporto alle attività di pianificazione in quanto fornisce informazioni utili alla gestione ottimale di risorse limitate. Un'analisi di BIA sarà quindi principalmente rivolta ai decisori sanitari e ai responsabili della pianificazione dei budget di assistenza sanitaria, come per esempio gli amministratori di programmi sanitari nazionali o regionali, di previdenza privata, di organizzazioni che erogano assistenza sanitaria. L'analisi, come già definito, ipotizza due scenari. Il primo scenario prevede un cambiamento nel mix di utilizzo dei farmaci per la profilassi della neutropenia febbrile (primaria e secondaria) utilizzando i dati di previsione al 2013 forniti da Amgen Dompè S.p.A [27]. I costi relativi allo scenario attuale sono stati confrontati con quelli dello scenario futuro al 2013 per ricavare un valore di impatto sul budget (Tabella III). Il secondo scenario prevede invece un cambiamento nel mix di farmaci per la profilassi (primaria e secondaria) della neutropenia febbrile, verso la sola profilassi primaria con pegfilgrastim. I costi concernenti lo scenario attuale sono quindi confrontati con quelli di un futuro utilizzo di pegfilgrastim come unica profilassi della NF.

## RISULTATI

I risultati dell'impatto di budget scaturiscono dalla differenza fra i costi attuali e i costi di un ipotetico scenario futuro; tali differenze, che sono espresse in Euro, possono avere segno positivo o negativo. Un valore di budget impact con segno negativo rappresenta un risparmio per il SSN italiano. Lo scenario attuale per l'NHL trattato con una chemioterapia basata sui regimi CHOP o CHOP-R, evidenzia un costo di circa € 10,63 milioni e € 23,79 milioni rispettivamente; questi costi scendono a € 10,37 milioni e € 23,54 milioni quando al modello vengono applicate le stime delle quote di mercato per il 2013 (scenario 1). In questo caso il budget impact (differenza tra il budget attuale e quello dello scenario 1) evidenzia un risparmio di circa € -261 mila per il regime CHOP e circa € -255 mila per il regime CHOP-R (Tabella V).

Infine, quando lo scenario attuale viene confrontato con uno scenario futuro dove la profilassi primaria con pegfilgrastim rappresenta il 100% del mercato, i costi totali si riducono a circa € 7,87 milioni per il regime CHOP e € 21,24 milioni per il regime CHOP-R. Il budget impact in questo caso evidenzia un risparmio di € -2,76 milioni per il regime CHOP e di € -2,55 milioni per il regime CHOP-R (Tabella VI). Per quanto riguarda il budget impact a paziente si evidenzia un risparmio di € -178 al mese per il regime chemioterapico CHOP e € -164 al mese per il regime CHOP-R.

La Tabella VII illustra il dettaglio dei costi di quest'ultimo scenario e il loro contributo ai risultati di budget impact. Come si può notare, il modello tiene conto dei costi di ospedalizzazione per NF, dei costi per trattare la NF in un contesto ambulatoriale, dei costi per l'acquisizione della profilassi per la NF e dei costi per l'acquisizione delle chemioterapie. Mettendo a confronto l'anno 2010 con lo scenario futuro, si

	CHOP	CHOP-R
Costi anno 2010 (€)	10.639.176	23.796.983
Costi anno 2013 (€)	10.377.469	23.541.374
Budget impact (€)	-261.707	-255.609

**Tabella V**

Analisi di budget impact – NHL, scenario 1 (anno 2010 – anno 2013)

	CHOP	CHOP-R
Costi anno 2010	10.639.176	23.796.983
Costo anni futuri	7.877.893	21.243.809
Budget impact		
• €	-2.761.283	-2.553.174
• €/pz/mese	-178	-164

**Tabella VI**

Analisi di budget impact – NHL, scenario 2 (anno 2010 – anni futuri)

	Costo anno 2010		Costo anni futuri		Budget impact	
	€	€/pz/mese	€	€/pz/mese	€	€/pz/mese
Ospedalizzazione per NF	4.820.307	310	1.341.925	86	-3.478.382	-224
Gestione ambulatoriale	308.117	20	85.777	6	-222.340	-14
Acquisizione profilassi	3.896.349	251	4.810.255	309	913.906	59
Chemioterapia						
• CHOP	1.614.402	104	1.639.936	105	25.534	2
• CHOP-R	14.772.210	950	15.005.853	965	233.643	15
Totale						
• CHOP	10.639.176	684	7.877.893	507	-2.761.283	-178
• CHOP-R	23.796.983	1.530	21.243.809	1.366	-2.553.174	-164

**Tabella VII**

Dettaglio costi dell'analisi di budget impact – NHL, scenario 2 (anno 2010 – anni futuri)

	TAC	AC-T	TC
Costi anno 2010 (€)	17.673.636	16.931.314	13.952.896
Costi anno 2013 (€)	17.437.293	16.560.442	13.718.877
Budget impact (€)	-236.344	-370.872	234.019

**Tabella VIII**

Analisi di budget impact – carcinoma della mammella stadio II, scenario 1 (anno 2010 – anno 2013)

può notare come i costi di ospedalizzazione per NF diminuiscano per entrambi i regimi chemioterapici, mentre aumentano i costi per l'acquisizione della profilassi e delle chemioterapie. Tale aumento, però, è ampiamente assorbito dal notevole risparmio dovuto ai costi evitati di ospedalizzazioni per NF. Mettendo poi a confronto l'impatto di budget tra i regimi CHOP e CHOP-R, si nota come la differenza nei risultati sia fondamentalmente dovuta al costo per l'acquisizione delle chemioterapie. Infatti, il costo della terapia con CHOP-R è rilevante (212 €/ciclo di CHOP contro 1.943 €/ciclo di CHOP-R) e comporta un impatto non indifferente sul budget del SSN.

Per quanto riguarda il carcinoma della mammella in stadio II trattato con un regime chemioterapico TAC, AC-T o TC, lo scenario attuale evidenzia un costo pari a € 17,67 milioni, € 16,93 milioni e € 13,95 milioni rispettivamente. Quando vengono applicate al modello le stime delle quote di mercato per il 2013 (scenario 1) il costo per il SSN italiano diminuisce a € 17,43 milioni, € 16,56 milioni e € 13,71 milioni. In questo caso il budget impact è di circa € -236 mila per il regime con TAC, € -370 mila per il regime con AC-T e € -234 mila per il regime chemioterapico con TC (Tabella VIII).

Quando invece lo scenario attuale viene confrontato con uno scenario futuro dove la profilassi primaria con pegfilgrastim rappresenta il 100% del mercato (scenario 2), i costi totali diminuiscono a circa € 17,27 milioni per il regime con TAC, € 15,10 milioni per il regime con AC-T e € 11,62 milioni per il regime con TC. Il budget impact, in questo caso, è di € -396 mila

Euro per il regime con TAC, € -1,82 milioni per il regime con AC-T e di € -2,33 milioni per TC, evidenziando un importante risparmio per il SSN Italiano (Tabella IX). Quest'ultimo scenario genera un impatto sul budget per singolo paziente pari a € -18 al mese per TAC, € -85 al mese per AC-T e un risparmio per il SSN di € -108 al mese per TC.

Per quanto riguarda lo stadio III del carcinoma della mammella trattato con una chemioterapia TAC, AC-T o TC, lo scenario attuale evidenzia un costo pari a € 2,30 milioni, € 2,20 milioni e € 1,81 milioni rispettivamente, diminuendo a € 2,27 milioni, € 2,15 milioni e € 1,78 milioni quando vengono applicate al modello le stime delle quote di mercato per il 2013 (scenario 1). In questo caso il budget impact è di circa € -30 mila per il regime con TAC, € -48 mila per il regime con AC-T e € -30 mila per il regime chemioterapico con TC. Quando lo scenario attuale viene confrontato con lo scenario futuro dove la profilassi primaria con pegfilgrastim rappresenta il 100% del mercato (scenario 2), i costi totali diminuiscono a circa € 2,25 milioni per il regime con TAC, € 1,96 milioni per il regime con AC-T e € 1,51 milioni per il regime chemioterapico con TC. Il budget impact, in questo caso, è di circa € -51 mila per TAC, € -237 mila per AC-T e di € -303 mila per TC, evidenziando anche in questo caso un importante risparmio per il SSN italiano.

#### Analisi di sensibilità

Come già descritto nella sezione Materiali e Metodi è stata condotta un'analisi di sensibilità considerando un numero di fiale inferiore, in particolare, 4 fiale per lenograstim e 4 fiale per filgrastim. Inoltre si ipotizza anche una riduzione dei prezzi delle terapie confrontate utilizzando la stima dei prezzi medi di cessione agli ospedali riportati in Tabella X [27].

Il budget impact per l'NHL trattato con una chemioterapia basata sui regimi CHOP o CHOP-R porta a un risparmio per il SSN italiano pari a € -226 mila per CHOP e € -212 mila per CHOP-R. Il budget impact per il carcinoma

della mammella in stadio II trattato con un regime chemioterapico TAC, AC-T o TC porta a un risparmio per il SSN italiano pari a € -58,4 mila per TAC, € -54,7 mila per AC-T e € -188,5 mila per TC. Per quanto riguarda lo stadio III del carcinoma della mammella trattato con una chemioterapia TAC, AC-T o TC, il budget impact mantiene una distribuzione simile ai risultati ottenuti per il carcinoma alla mammella in stadio II evidenziando un risparmio per le tre chemioterapie.

## DISCUSSIONE

La profilassi con G-CSF riduce la durata della neutropenia e l'incidenza della neutropenia febbrile in pazienti trattati con chemioterapia citotossica per neoplasie, riducendo così la morbilità e mortalità a essa associate. Sono potenzialmente ridotti anche le ospedalizzazioni e i costi di trattamento, oltre all'esigenza di una modifica della dose di chemioterapia o di un ritardo nella somministrazione (RDI), che possono compromettere gli esiti clinici [1,11]. Le linee guida per l'uso dei G-CSF consigliano la profilassi primaria al primo ciclo di chemioterapia per tutti i pazienti con un rischio complessivo di NF del 20% o superiore [1,11], considerando non solo il rischio intrinseco della chemioterapia, ma anche il rischio individuale del paziente. La profilassi secondaria è raccomandata per i pazienti che nel ciclo precedente di chemioterapia, non supportato da profilassi primaria, hanno presentato un episodio di NF complicata e per i quali una riduzione della dose può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale [2]. Esistono evidenze cliniche che dimostrano come il rischio di NF sia maggiore nel primo ciclo di chemioterapia. Soprattutto quando vengono utilizzati in profilassi primaria, i G-CSF hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio di NF rispetto ai casi in cui tale profilassi non viene somministrata. Il rischio di NF utilizzato nel modello è, fondamentalmente, quello intrinseco della chemioterapia, mentre il rischio individuale del paziente è stato considerato in modo molto marginale. Solo alcune caratteristiche del paziente sono state tenute in considerazione (età, storia precedente di NF, ecc.). Possiamo ipotizzare che l'inserimento nel modello di ulteriori eventuali fattori di rischio correlati al paziente (vedi Tabella I) porterebbe a un incremento del rischio individuale complessivo e, conseguentemente, a una variazione del budget impact, accentuandone il risparmio.

Un limite del modello è rappresentato dall'utilizzo della tariffa DRG come proxy del costo dei ricoveri poiché, come sottolineato da Lucioni e colleghi [30], la NF solitamente insorge in pazienti già in corso di assistenza sotto un altro DRG oppure perché assieme alla NF vengono riscontrati altri sintomi. La conseguenza

	TAC	AC-T	TC
Costo anno 2010	17.673.636	16.931.314	13.952.896
Costo anni futuri	17.276.703	15.108.906	11.620.719
Budget impact			
• €	-396.933	-1.822.408	-2.332.177
• €/pz/mese	-18	-85	-108

**Tabella IX**

Analisi di budget impact – carcinoma della mammella stadio II, scenario 2 (anno 2010 – anni futuri)

Farmaco	Prezzo* (€)
Lenograstim (Myelostim)	65,24
Filgrastim <sup>o</sup>	50,88
Pegfilgrastim (Neulasta)	619,29
Ciprofloxacina 500 mg/die	0,75

**Tabella X**

Stima dei prezzi medi della profilassi della NF [27]

\* prezzo massimo di cessione agli ospedali

<sup>o</sup> prezzo medio ponderato sulla base delle quote di mercato negli anni 2010-2013 tra filgrastim branded e filgrastim biosimilare

è una sovrastima del costo della NF. Sebbene al fine di stimare correttamente il costo associato al ricovero per NF sarebbe opportuno svolgere un'indagine sui comportamenti tenuti nella realtà clinica italiana, gli Autori, considerati gli scopi dello studio, non hanno ritenuto idoneo l'utilizzo di tale metodologia. Un punto chiave del modello è rappresentato dalla posologia della profilassi con G-CSF, e in particolare con filgrastim e lenograstim, per i quali la prassi clinica, a volte, si discosta dalla posologia approvata e supportata dagli studi clinici. I risultati dell'analisi di sensibilità in cui si considera un numero di fiale di filgrastim e di lenograstim più aderente alla prassi clinica, confermano i risultati ottenuti utilizzando 11 fiale. Nel dettaglio, come analizzato nel primo scenario con le stime delle quote di mercato per il 2013, nel breve periodo si riscontra un risparmio per tutti i setting tumorali (carcinoma della mammella stadio II e III e NHL) per tutti i tipi di regimi chemioterapici. Considerando, invece, lo scenario futuro, si evince che una strategia di profilassi primaria con pegfilgrastim sulla totalità dei pazienti (100%) consente un risparmio nel setting tumorale dell'NHL per tutti i tipi di regimi chemioterapici ipotizzati e un risparmio importante nel carcinoma mammario per il regime chemioterapico TC. Analizzando l'utilizzo degli altri regimi chemioterapici (TAC e AC-T) sul cancro al seno (stadio II e III) nello scenario futuro, si verifica un lieve aumento, nell'ordine del 7-9%, dei costi per il SSN. In definitiva possiamo affermare che, seppure per alcune chemioterapie si verifici un aumento di costo nello scenario futuro, il numero di fiale non incide in modo significativo sul budget impact.

## CONCLUSIONI

L'obiettivo dell'analisi consiste nella valutazione, in Italia, dell'impatto economico derivante dall'aumento nell'uso di pegfilgrastim al fine di ridurre l'incidenza della NF. Utilizzando un modello analitico decisionale, è stata condotta un'analisi di budget impact dalla quale è emerso che in Italia la strategia di trattamento con pegfilgrastim, sia in profilassi primaria, sia in profilassi secondaria, porta ad un risparmio di risorse. Un aumento nell'utilizzo di pegfilgrastim, come riportato nel primo scenario, in cui si analizza l'impatto sul budget con le stime delle quote di mercato del 2013, genera un'importante riduzione dei costi per il SSN. Questa riduzione è riscontrabile sia con pazienti con

NHL in chemioterapia con regimi (R)CHOP-21, sia con pazienti con carcinoma mammario stadio II e III trattati con AC-T, TAC, TC. Tale riduzione dei costi s'intensifica notevolmente considerando uno scenario futuro in cui la totalità dei pazienti è trattata in profilassi primaria con pegfilgrastim. In conclusione, pegfilgrastim rappresenta una strategia di profilassi ottimale della NF comportando, oltre al beneficio clinico per il paziente, importanti risparmi per il SSN e liberando risorse riallocabili in altre aree.

## DISCLOSURE

Il presente studio è stato reso possibile grazie a un finanziamento messo a disposizione da Amgen Dompè SpA Italia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32
2. Danova M, Bertuzzi A, Del Mastro L, Giordano M, Pedrazzoli P, Raffaele M, et al. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Linee guida AIOM 2010
3. Santoro A, Bertuzzi A, Bregni M, Danova M, Del Mastro L. Gestione della tossicità ematopoietica in oncologia. Linee Guida AIOM 2006
4. Mazzeo F, Forestieri P. Trattato di chirurgia oncologica - 1. Oncologia generale, diagnostica e terapia. Padova: Piccin, 2003
5. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 479-84
6. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol* 2008; 87: 277-83
7. Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff D, Dale DC, Crawford J et al. Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1611-20
8. Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, Taylor K, McMillan A, Forstpointner R et al. Open-label, randomized study of Pegfilgrastim vs daily Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1503-8
9. Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P et al. A randomized doubleblind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35
10. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Lyman G. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-67
11. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205
12. Crawford J, Allen J, Armitage J, Blayney DW, Cataland SR, Heaney ML et al. Myeloid Growth Factors. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 914-32
13. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727-31

14. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2283-95
15. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Disponibile on line all'indirizzo <http://www.krebsregister.nrw.de/>
16. Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponibile on line all'indirizzo <http://globocan.iarc.fr/>
17. von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, Eiermann W, Eidtmann H, Gerber B et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008; 19: 292-8
18. Trudeau M, Franek J. Docetaxel plus Cyclophosphamide as Adjuvant Therapy for Early, Operable Breast Cancer. CED-SOS Advice Report #9. Cancer Care Ontario, 2008. Disponibile on line all'indirizzo <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14276>
19. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-7
20. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1177-83
21. Perez EA, Geeraerts L, Suman VJ, Adjei AA, Baron AT, Hatfield AK et al. A randomized phase II study of sequential docetaxel and doxorubicin/cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 1225-35
22. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL et al. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178-84
23. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood* 2003; 101: 3840-8
24. Lyman G, Lalla A, Barron R, DuBois R. Cost-effectiveness of pegfilgrastim vs 6-day filgrastim primary prophylaxis in women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy in the United States. *Clin Ther* 2009; 31(5): 1092-1104
25. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Cancer* 2006; 106: 2258-66
26. SEER\*Stat statistical software. Disponibile on line all'indirizzo <http://seer.cancer.gov/seerstat/>
27. Personal Communication Amgen Dompè S.p.A.
28. Barni S, Lorusso V, Giordano M, Santoro A, Todeschini R, Piazza E et al. Administration of Granulocyte-Colony Stimulating Factors (G-CSF) in solid tumors. An Italian observational study by the OBSERVE Study Group. *Ann Oncol*; 2010 (Suppl 8). Abstract 1256P
29. UVEF – Unità di Valutazione dell'Efficacia del Farmaco. Disponibile on line all'indirizzo [www.uvef.it](http://www.uvef.it)
30. Lucioni C, Crippa L, Leoncini O, Martinelli G, Mazzi S, Santoro A. Il costo di una neutropenia febbrile. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2005; 6: 21-4
31. Danova M, Chirolì S, Rosti G, Doan QV. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori* 2009; 95: 219-26
32. Ravasio R, Guidi L. Analisi di costo-efficacia di pemetrexed più cisplatino versus gemcitabina più cisplatino nel trattamento di prima linea in pazienti con NSCLC non squamoso in stadio avanzato. *Giornale Italiano di Health Technology Assessment* 2009; 2: 73-80
33. ClinGrouper DRG. Disponibile on line all'indirizzo [www.qubisoft.it/clingrouper](http://www.qubisoft.it/clingrouper)