

Analisi costo-efficacia della duplice chemioterapia paclitaxel + carboplatino vs combinazioni alternative nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule

Mario Eandi ⁽¹⁾



ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer and its medical and economical burden represents a serious matter in Europe and Usa, due to its high mortality rates and drug costs. Lung cancer is responsible for about 30% of cancer death in men and women; in Europe only about 8 per cent of people with lung cancer survive for 5 years. At present combination chemotherapy based on cisplatin or carboplatin associated with paclitaxel, vinorelbine or gemcitabine is the state of the art for the treatment in patients with stage IIIb or IV NSCLC.

Aim of this study was to compare the cost-effectiveness of paclitaxel/carboplatin (PCb), gemcitabine/cisplatin (GC) and vinorelbine/cisplatin (VC) in the perspective of the Italian National Health Service. Therefore we performed a semi-Markov decision model mainly based on clinical results from the Italian Lung Cancer Project. The model included differential direct medical costs registered for two years from starting chemotherapy, using tariffs valid for 2005. Benefits was measured by years of life saved (YOLs). The model also allowed to estimate only costs accrued over the period of time, performing a cost-minimisation analysis.

According to cost-effectiveness analysis, VC is dominated because it's more costly and less effective than GC. On the contrary, combination chemotherapy with GC is more inexpensive but less effective than paclitaxel/carboplatin (PCb): in this case we compared the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) with a maximum acceptable willingness-to-pay (WTP) value. In the base scenario the ICER of PCb over GC treatment is 52,326 euro/ YOLs, which is definitely lower than the maximum acceptable WTP value.

Sensitivity analyses confirmed the robustness of the results from cost-effectiveness analysis in the base scenario.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), paclitaxel/carboplatin, gemcitabine/cisplatin, vinorelbine/cisplatin, cost-effectiveness analysis

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(2): 97-117

INTRODUZIONE

Il tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è la forma di gran lunga più frequente (80%) di tumore polmonare e rappresenta un grave problema sanitario ed economico per i Paesi dell'Europa e del Nord America, sia per l'elevata mortalità sia per l'elevata percentuale di casi (circa 70%) in cui si manifesta tardivamente, quando la malattia è ormai localmente avanzata o metastatica, per cui il tempo di sopravvivenza è breve [1-3].

I tumori polmonari sono responsabili di circa il 30% di tutte le morti per tumore e circa l'80% dei pazienti con NSCLC muore entro

1 anno dalla diagnosi, mentre solo l'8%, in Europa, sopravvive a 5 anni [1, 4].

La chemioterapia a base di cisplatino è considerata lo standard terapeutico dei tumori polmonari non a piccole cellule in stadio avanzato [5-7]. Recentemente, antitumorali di terza generazione, come la vinorelbina, la gemcitabina e i taxani, paclitaxel e docetaxel, sono stati introdotti nei protocolli chemioterapici delle forme avanzate di NSCLC, dopo che la loro efficacia terapeutica, da soli o in associazione a cisplatino o carboplatino, era stata ampiamente documentata in diversi studi clinici controllati [8-18].

⁽¹⁾Ordinario di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

Attualmente, la terapia combinata che associa il cisplatino o il carboplatino al paclitaxel, oppure a gemcitabina o vinorelbina, rappresenta lo stato dell'arte del trattamento chemioterapico dei tumori polmonari non a piccole cellule in fase avanzata (stadio IIIb e IV). Alcuni trials clinici hanno dimostrato che le diverse combinazioni a due con cisplatino o carboplatino sono superiori al solo cisplatino in termini di percentuali globali di risposte, tempo di progressione della malattia e curve di sopravvivenza [8-10].

Tuttavia le più recenti combinazioni a due - paclitaxel/carboplatino, paclitaxel/cisplatino, docetaxel/cisplatino, vinorelbina/cisplatino, gemcitabina/cisplatino - confrontate direttamente tra loro, non hanno evidenziato differenze significative nelle percentuali di risposte complete o parziali, nelle curve di sopravvivenza e nelle curve di progressione della malattia; sono, pertanto, ritenute equivalenti per quanto riguarda l'efficacia terapeutica [3, 14, 17, 18]. In realtà, differenze significative tra questi trattamenti sono state evidenziate nel profilo degli eventi avversi e nei parametri indicatori della qualità di vita (QoL), variabili che hanno o possono avere un notevole impatto sulle curve di sopravvivenza in terapia [18].

D'altra parte l'apparente equivalenza terapeutica di queste moderne combinazioni chemioterapiche nel trattamento delle forme avanzate di NSCLC deriva, almeno in parte, dal disegno dei protocolli sperimentali e dai criteri di valutazione adottati e, in particolare, dall'aver considerato le curve globali di sopravvivenza e di progressione della malattia senza poter distinguere l'effetto dovuto al trattamento sperimentale di 1° linea dall'effetto correlato ai trattamenti successivi, attuati in caso di fallimento o di drop-out per reazioni avverse gravi.

Complessivamente, i diversi protocolli chemioterapici utilizzati nei pazienti NSCLC in fase avanzata comportano un sensibile prolungamento della sopravvivenza e un positivo effetto palliativo sui sintomi correlati al tumore [7, 19].

Questi risultati clinici possono giustificare i costi elevati della chemioterapia. Diversi studi farmacoeconomici hanno, infatti, documentato la costo-efficacia della chemioterapia nelle forme avanzate di NSCLC, dimostrando che tale pratica può essere considerata conveniente e accettabile per i sistemi sanitari dei paesi sviluppati [4, 19-31].

Alcuni studi hanno attuato un'analisi di minimizzazione dei costi basata sui dati di outcomes ottenuti nel corso di trials clinici controllati comparativi ed hanno documentato quale sia la chemioterapia meno costosa tra quelle considerate di equivalente efficacia terapeutica nel trattamento dei pazienti NSCLC [27-31].

Una recentissima ricerca ha analizzato la minimizzazione dei costi delle combinazioni

gemcitabina/cisplatino, paclitaxel/carboplatino e vinorelbina/cisplatino nella prospettiva del SSN italiano [31]. L'analisi farmacoeconomica è stata condotta retrospettivamente sui dati clinici ottenuti nel corso di un importante trial clinico controllato condotto in Italia dal gruppo di ricercatori dell'Italian Lung Cancer Project [18].

L'analisi minimizzazione dei costi è stata giustificata dai risultati dello studio clinico che non ha potuto dimostrare una significativa differenza di efficacia nei tre gruppi di trattamento chemioterapico. In realtà, le associazioni gemcitabina/cisplatino, paclitaxel/carboplatino e vinorelbina/cisplatino hanno comportato profili di tollerabilità ed effetti sulla QoL significativamente differenti. Inoltre, seppure non statisticamente significative, le curve medie di sopravvivenza (SURV) e soprattutto le curve dei tempi prima del fallimento della chemioterapia (Time to Treatment Failure o TTF) tendono a differenziarsi nelle tre associazioni, posizionando la vinorelbina/cisplatino nella situazione meno favorevole e il paclitaxel/carboplatino in quella più favorevole come risultati globali [18].

Le differenze significative nei profili di tollerabilità e nei parametri della QoL riscontrate con le tre associazioni di antitumorali, combinate con una tendenziale differenza nelle curve medie di sopravvivenza e dei tempi prima del fallimento della terapia, possono comportare un impatto differenziale sul consumo di risorse e sui costi correlati al NSCLC e sul livello di utilità del trattamento percepito dai pazienti.

Tali considerazioni giustificano l'opportunità di implementare un'analisi costo-efficacia per analizzare quale sia l'alternativa chemioterapica maggiormente conveniente per il SSN tra quelle considerate, oggi, più efficaci.

In questo lavoro, mediante un apposito modello decisionale semimarkoviano, abbiamo attuato un'analisi costo-efficacia (CEA) nella prospettiva del SSN italiano per decidere quale sia l'alternativa più conveniente tra quelle più utilizzate in Italia nei pazienti affetti da NSCLC, ossia tra le associazioni paclitaxel/carboplatino (PCb), gemcitabina/cisplatino (GC) e vinorelbina/cisplatino (VC), avendo come riferimento principale i risultati clinici dello studio comparativo dell'Italian Lung Cancer Project [18].

METODO

Prospettiva dell'analisi

L'analisi costo-efficacia è stata attuata secondo la prospettiva del SSN, che, in Italia, ha l'onere di provvedere in modo esaustivo all'assistenza sanitaria dei pazienti oncologici.

Arco temporale

L'intervallo temporale considerato nell'analisi farmacoeconomica è stato quello di 2 anni

(104 settimane) dall'inizio del trattamento chemioterapico, un arco di tempo identico a quello del follow-up dello studio italiano dal quale abbiamo ricavato i parametri del modello. La sopravvivenza percentuale a 2 anni risulta essere molto bassa, e varia dal 5% nel gruppo trattato con vinorelbina/cisplatino, al 16% nel gruppo trattato con paclitaxel/carboplatino [18].

Modello decisionale

L'analisi costo-efficacia riportata nel presente lavoro è stata attuata utilizzando il modello decisionale a struttura semi-markoviana rappresentato nelle Figure 1 e 2.

Si tratta di un albero delle decisioni molto semplice con una radice che rappresenta i pazienti affetti da NSCLC in fase IIIb o IV e un ramo per ogni alternativa terapeutica da confrontare (Figura 1).

Ogni ramo termina con un nodo markoviano e con una successiva catena di Markov, implementata per descrivere l'evoluzione temporale di una coorte di pazienti NSCLC entro un predefinito numero di stati rappresentativi della malattia.

Per descrivere l'evoluzione dei pazienti NSCLC, dal momento dell'inclusione iniziale in uno dei programmi di chemioterapia fino al termine dell'arco temporale considerato, abbiamo strutturato il modello di Markov a 4 stati, rappresentato nella Figura 2, analogo, pur con qualche necessaria semplificazione, a quello proposto recentemente da alcuni autori francesi [32].

I 4 stati del modello sono tra loro connessi con relazioni di transizione (probabilità di transizione), come indicato nella Figura 2:

1. paziente in trattamento chemioterapico di I° linea e in remissione-stazionarietà (TREM);
2. paziente in trattamento rescue (RESC) di II° linea (chemioterapico di II° linea e/o radioterapico);
2. paziente in progressione di malattia con terapia palliativa (PROG);
4. morte (DEAD).

Gli stati rappresentano in modo esaustivo tutte le condizioni cliniche della malattia rilevanti per l'analisi costo-efficacia e sono tra loro mutuamente esclusivi poiché ogni paziente non può trovarsi contemporaneamente in più di uno stato.

Ai fini dell'analisi abbiamo ipotizzato che all'inizio del processo tutti i pazienti si trovino nello stato 1 (TREM). Successivamente, al termine di ogni ciclo temporale, i pazienti hanno una definita probabilità di permanere nello stato in cui si trovano o di transitare verso uno degli altri stati, secondo la struttura dei connettori prevista dal modello e indicata in Figura 2. Lo

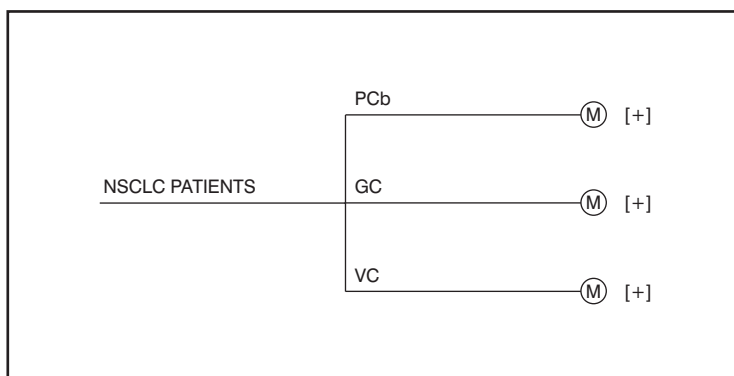


Figura 1

Radice dell'albero decisionale semimarkoviano e diramazioni indicanti le strategie chemioterapiche confrontate.

PCb: paclitaxel+carboplatino; GC: gemcitabina+ cisplatino;

VC: vinorelbina+cisplatino

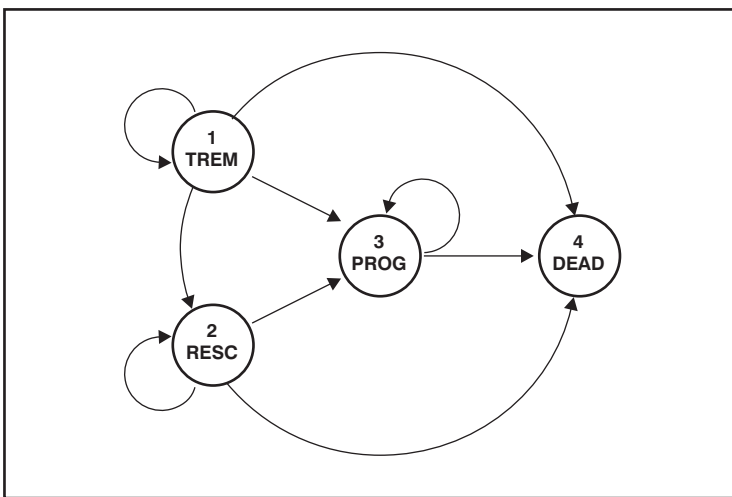


Figura 2

Struttura del nodo markoviano

stato della morte è definito "assorbente" perché senza uscita e senza ulteriori transizioni.

La durata del ciclo è stata fissata in una settimana. Tale scelta è stata imposta dal fatto che alcuni cicli chemioterapici durano 3 settimane, altri 4 settimane. L'alternativa era di usare un ciclo di tre mesi (12 settimane: multiplo di 3 e 4).

La permanenza in un ognuno degli stati non assorbenti comporta un accumulo di tempo di sopravvivenza e di costi.

La sommatoria finale dei costi viene divisa per la sommatoria finale del tempo di sopravvivenza.

Come unità di tempo di sopravvivenza abbiamo usato l'anno (Year of Life - YOL), pari a 52 settimane.

Parametri di probabilità del modello

La distribuzione iniziale dei pazienti nei 4 stati del modello markoviano è stata imposta come sopra indicato: tutti i pazienti si trovano nello stato TREM ($p=1$), mentre gli altri stati sono inizialmente vuoti ($p=0$).

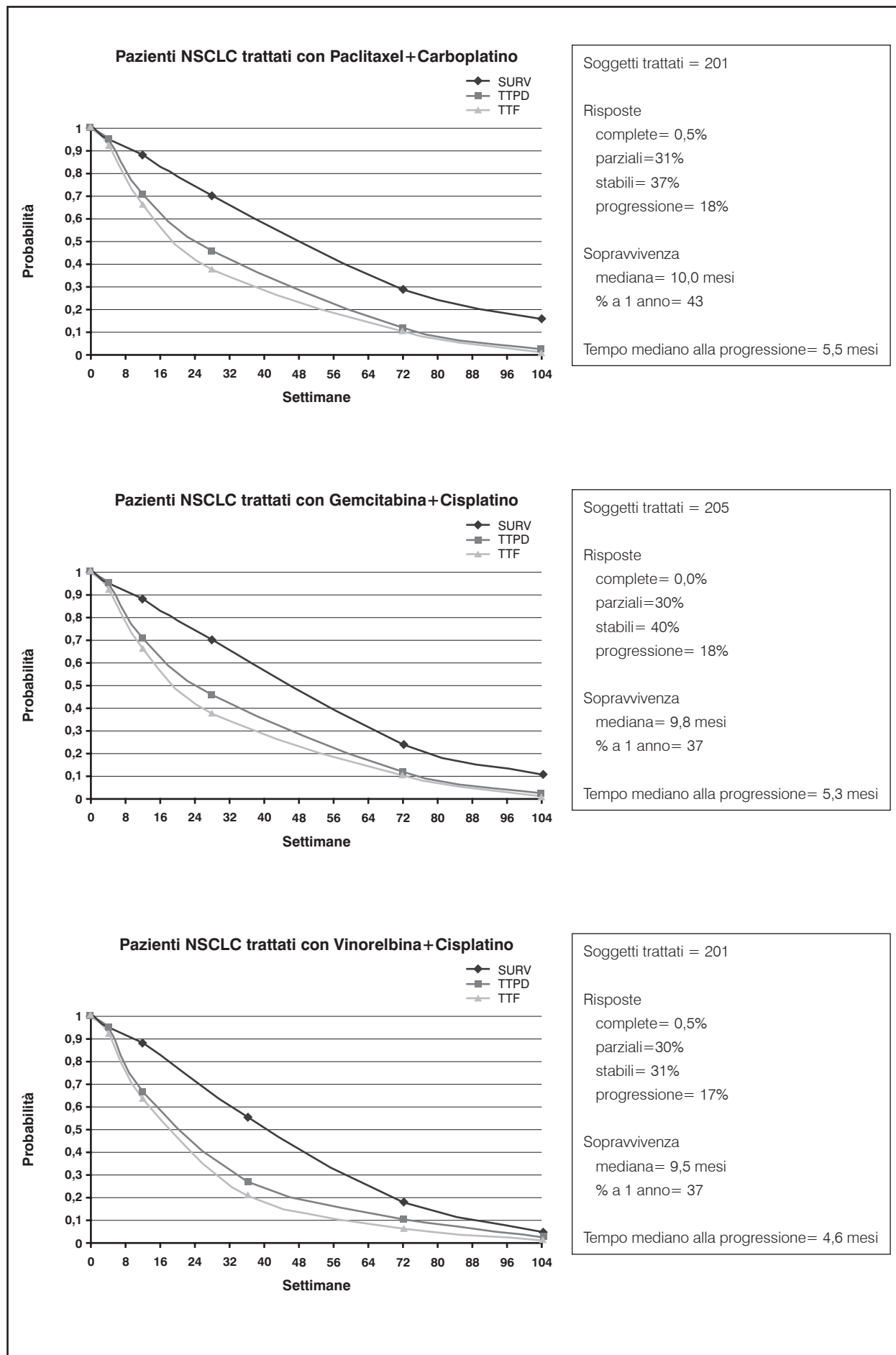


Figura 3
 Risultati dello studio italiano condotto dall'Italian Lung Cancer Project [18]

Le probabilità di transizione tra stati del modello sono state ricavate dalle curve di sopravvivenza (SURV), dalle curve del tempo prima del fallimento terapia (TTF) e del tempo di latenza alla progressione della malattia (TTPD), quali risultano dallo studio italiano di Scagliotti e collaboratori [18].

La Figura 3 riporta le curve dello studio riaggregate per trattamento piuttosto che per parametro, come rappresentato nel lavoro originale.

Abbiamo interpretato le curve riportate nella Figura 3 secondo la seguente logica:

1. l'area sottesa alla curva TTF rappresenta la permanenza nello stato di trattamento con successo e remissione/stabilità della malattia (TREM);
2. l'area compresa tra la curva TTF e la curva TTPD rappresenta la permanenza nello stato di rescue (RESC);
3. l'area sottesa tra la curva TTPD e SURV rappresenta la permanenza nello stato di progressione di malattia (PROG);
4. l'area sopra la curva SURV rappresenta la permanenza nello stato di morte (DEAD).

Pertanto, ad ogni istante dell'evoluzione temporale del processo, la probabilità di trovarsi in ognuno dei 4 stati è rappresentata dal segmento verticale di ciascuna delle aree sopra definite.

Il valore delle probabilità di transizione tra stati è stato condizionato, ovviamente, dalla struttura della catena di Markov adottata. In particolare abbiamo imposto che, al termine di ogni ciclo di Markov, oltre alla possibilità di permanere nello stato in cui si trova, il soggetto potesse transitare:

1. dallo stato TREM verso lo stato RESC, o lo stato PROG o lo stato DEAD;
2. dallo stato RESC verso lo stato PROG e lo stato DEAD;
3. dallo stato PROG verso lo stato DEAD.

In base alle curve TTF, TTPD e SURV non è stato possibile rappresentare l'evoluzione temporale del modello assumendo un unico valore, costante nel tempo, per ciascun parametro di probabilità di transizione. Abbiamo trovato una soluzione pragmatica a questo problema ricorrendo alla segmentazione delle curve secondo frazioni di tempo entro le quali i singoli parametri di transizione potessero essere considerati costanti. Pertanto, abbiamo stimato la probabilità di transizione tra stati per ciascuno dei seguenti intervalli: 0-4 cicli, 5-12 cicli, 13-36 cicli, 37-72 cicli e 73-104 cicli. I valori dei parametri di transizione sono riportati nella matrice della Tabella I.

Nella costruzione del modello decisionale abbiamo dovuto assumere altri parametri di probabilità, oltre a quelli di transizione, per

| Stato di partenza | N° ciclo (settimane) | Probabilità di transizione verso lo stato al termine di ciascun ciclo di 1 settimana | | | |
|----------------------------------|----------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | allo stato TREM | allo stato RESC | allo stato PROG | allo stato DEAD |
| PACLITAXEL + CARBOPLATINO | | | | | |
| TREM | 0-4 | 0,980186 | 0,006460 | 0,000998 | 0,012355603 |
| | 5-12 | 0,958934 | 0,021019 | 0,013290 | 0,006757659 |
| | 13-36 | 0,966084 | 0,013495 | 0,019995 | 0,000425996 |
| | 37-72 | 0,970673 | 0 | 0,029308 | 1,86783E-05 |
| | 73-104 | 0,937085 | 0 | 0,062703 | 0,000212355 |
| RESC | 0-4 | - | 0,960190 | 0,004510 | 0,0353 |
| | 5-12 | - | 0,661611 | 0,303389 | 0,035 |
| | 13-36 | - | 0,927585 | 0,037415 | 0,035 |
| | 37-72 | - | 0,962082 | 0,037918 | 0 |
| | 73-104 | - | 0,999425 | 0,000575 | 0 |
| PROG | 0-4 | - | - | 0,871000 | 0,129 |
| | 5-12 | - | - | 0,976227 | 0,023773 |
| | 13-36 | - | - | 0,960080 | 0,039921 |
| | 37-72 | - | - | 0,960262 | 0,039738 |
| | 73-104 | - | - | 0,975505 | 0,024495 |
| GEMCITABINA + CISPLATINO | | | | | |
| TREM | 0-4 | 0,980186 | 0,006460 | 0,000998 | 0,012355603 |
| | 5-12 | 0,958934 | 0,021019 | 0,013290 | 0,006757657 |
| | 13-36 | 0,966084 | 0,013495 | 0,019995 | 0,000426021 |
| | 37-72 | 0,970673 | 0 | 0,029288 | 3,85862E-05 |
| | 73-104 | 0,937085 | 0 | 0,062703 | 0,000212238 |
| RESC | 0-4 | - | 0,96019 | 0,00451 | 0,0353 |
| | 5-12 | - | 0,661611 | 0,303389 | 0,0350 |
| | 13-36 | - | 0,927585 | 0,037415 | 0,0350 |
| | 37-72 | - | 0,962082 | 0,037918 | 0 |
| | 73-104 | - | 0,999426 | 0,000574 | 0 |
| PROG | 0-4 | - | - | 0,871000 | 0,129000 |
| | 5-12 | - | - | 0,976227 | 0,023773 |
| | 13-36 | - | - | 0,960080 | 0,039921 |
| | 37-72 | - | - | 0,946791 | 0,053209 |
| | 73-104 | - | - | 0,964465 | 0,035536 |
| VINORELBINA + CISPLATINO | | | | | |
| TREM | 0-4 | 0,980186 | 0,00646 | 0,000998 | 0,012355603 |
| | 5-12 | 0,954003 | 0,02325 | 0,015960 | 0,006787500 |
| | 13-36 | 0,95441 | 0,02686 | 0,017544 | 0,001186594 |
| | 37-72 | 0,966457 | 0 | 0,033484 | 5,86358E-05 |
| | 73-104 | 0,952664 | 0 | 0,047123 | 0,000212535 |
| RESC | 0-4 | - | 0,960190 | 0,004510 | 0,0353 |
| | 5-12 | - | 0,513860 | 0,451140 | 0,0350 |
| | 13-36 | - | 0,875000 | 0,090000 | 0,0350 |
| | 37-72 | - | 0,989025 | 0,010975 | 0 |
| | 73-104 | - | 0,965880 | 0,034120 | 0 |
| PROG | 0-4 | - | - | 0,871000 | 0,129000 |
| | 5-12 | - | - | 0,978000 | 0,022000 |
| | 13-36 | - | - | 0,959500 | 0,040500 |
| | 37-72 | - | - | 0,935118 | 0,064882 |
| | 73-104 | - | - | 0,913872 | 0,086128 |

Tabella I

Probabilità di transizione tra stati del modello di Markov per la coorte di pazienti affetti da NSCLC e trattati con le tre diverse alternative considerate

rappresentare in modo adeguato alcuni aspetti del problema (Tabella II). In particolare, dal lavoro di Novello e collaboratori abbiamo assunto le probabilità di ricoveri in ospedale per reazioni avverse gravi e le probabilità di dover consumare altre risorse sanitarie a causa di reazioni avverse o per insuccesso dei trattamenti chemioterapici considerati [31].

Tabella II

Parametri di probabilità (valori base) assunti nel modello per rappresentare la frequenza di ricoveri per singole reazioni avverse gravi o il consumo di altre risorse sanitarie

* Fonte: Novello, et al [31]

° Nel lavoro originale viene riportato il valore 0 che per motivi di calcolo abbiamo trasformato in 0,001, valore molto piccolo prossimo allo zero

| Evento o condizione | Probabilità | | |
|---|-------------|--------|--------|
| | VC | GC | PCb |
| Necessità di ricovero per reazioni avverse* | | | |
| Anemia | 0,19 | 0,18 | 0,06 |
| Neutropenia | 0,65 | 0,38 | 0,5 |
| Neutropenia febbrile | 0,07 | 0,04 | 0,3 |
| Trombocitopenia | 0 | 0,03 | 0,01 |
| Neuropatia | 0,65 | 0,38 | 0,5 |
| Vomito | 0,19 | 0,18 | 0,06 |
| Insufficienza renale | 0,05 | 0,01 | 0,001° |
| Necessità di altre risorse sanitarie* | | | |
| Esami di laboratorio per reazioni avverse | 0,19 | 0,22 | 0,05 |
| Trasfusione di emazie | 0,13 | 0,11 | 0,04 |
| Trasfusione di piastrine | 0,001 | 0,02 | 0,001° |
| Chemioterapia di II° livello (rescue) | 0,3383 | 0,3707 | 0,3781 |
| Radioterapia dopo chemioterapia di I° livello | 0,1691 | 0,2098 | 0,2338 |
| Probabilità di assistenza domiciliare nella fase di progressione della malattia | | 0,5 | |
| Probabilità di cure palliative nella fase di progressione della malattia | | 0,85 | |

Questi dati derivano direttamente dall'analisi degli outcomes ottenuti nello studio italiano di Scagliotti e collaboratori [18].

La probabilità che il paziente abbia necessità di assistenza domiciliare o di cure palliative nella fase di progressione della malattia sono state desunte dalla letteratura o stimate in base all'opinione di un panel di esperti [18, 31].

Struttura dei costi e loro valorizzazione monetaria

Il modello prevede che la permanenza in uno stato non assorbente per la durata di un ciclo markoviano (settimana) comporti un consumo medio di risorse, indicato tecnicamente come

“costo incrementale” che si accumula progressivamente al termine di ogni ciclo, fino a produrre un costo totale finale relativo all'arco di tempo considerato (2 anni).

Per ognuno degli stati non assorbenti del modello di Markov e per ciascuna alternativa terapeutica abbiamo stimato un costo incrementale, secondo le modalità sotto descritte.

I costi incrementali, utilizzati nella presente valutazione, derivano da una dettagliata analisi dei consumi differenziali di risorse, correlati alle tre alternative terapeutiche considerate e registrati nei 2 anni di follow-up successivi all'inizio del trattamento chemioterapico.

L'analisi dei costi è stata sviluppata nelle classiche due fasi:

Tabella III

Posologie e schemi terapeutici, durata e numero dei cicli di chemioterapia utilizzati per le tre associazioni di antitumorali confrontate durante lo studio controllato condotto in Italia da Scagliotti e collaboratori [18]

* Stima ottenuta in base alla constatazione che molti pazienti, a causa di effetti tossici, sono costretti a prolungare la durata teorica dei cicli di chemioterapia fino a sei settimane

| | PCb | | GC | | VC | |
|--|-----|-------|---------|-------|------------------|------|
| | Pac | Carbo | Gem | Cis | Vin | Cis |
| Dose (mg/m ²) | 225 | 400 | 1250 | 75 | 25 | 100 |
| Superficie corporea (m ²) | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| Tempo infusione (min) | 180 | 60 | 30 | 480 | 30 | 480 |
| N° somm/ciclo | 1 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 |
| Giorno del ciclo in cui avviene l'infusione del chemioterapico | 1° | 1° | 1° e 8° | 2° | 1°, 8°, 15°, 22° | 1° |
| Durata del ciclo di chemioterapia (settimane) | | 3 | | 3 | | 4 |
| N° di accessi Day Hospital per ciclo di chemioterapia | | 1 | | 3 | | 4 |
| Media cicli chemioterapia per paziente | | 4,23 | | 4,02 | | 3,25 |
| Media accessi totali Day Hospital per paziente | | 4,23 | | 12,06 | | 13 |
| Durata complessiva del periodo di chemioterapia di 1° livello (settimane)* | | 28 | | 28 | | 36 |



| Prodotto farmaceutico | Prezzo al pubblico (euro) | Prezzo vendita ex-factory (euro) | Costo acquisto ospedaliero/mg (euro) |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Paclitaxel 100mg | 514,92 | 312,00 | 3,1200 |
| Carboplatino 150mg | 129,87 | 59,03 | 0,3935 |
| Gemcitabina 1000mg | 269,69 | 122,59 | 0,1226 |
| Cisplatino 50mg | 47,05 | 21,39 | 0,4278 |
| Vinorelbina 100mg | 185,83 | 84,47 | 0,8447 |

Tabella IV

Prezzo al pubblico, prezzo vendita ex-factory e costo di acquisto ospedaliero/mg sulla base del prezzo ex-factory (ottobre 2005)

1. stima quali-quantitativa delle risorse consumate a carico dell'ospedale e del SSN;
2. valorizzazione monetaria di tali risorse in moneta Euro, utilizzando i prezzi di mercato e le tariffe sanitarie in vigore nel 2005.

In linea generale, i costi sono stati stimati secondo il criterio della costo-opportunità per il SSN e le tariffe sanitarie sono state utilizzate

solo quando si è ritenuto che rispecchiassero approssimativamente questo criterio.

Poiché l'analisi costo-efficacia è stata attuata nella prospettiva del SSN italiano, abbiamo incluso solo i costi diretti sanitari sostenuti direttamente dal SSN per l'assistenza extra-ospedaliera e i costi della gestione ospedaliera che ricadono comunque sul SSN attraverso

| Fattori di costo | PCb | | | GC | | VC | |
|---|-----------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|
| MATERIALI | Costo unitario (euro) | N° Unità | Costo/ciclo (euro) | N° Unità | Costo/ciclo (euro) | N° Unità | Costo/ciclo (euro) |
| NaCl 0,9% fl 50ml | 0,4 | - | - | 2 | 0,8 | - | - |
| NaCl 0,9% fl 250ml | 0,6 | - | - | | | 4 | 2,4 |
| NaCl 0,9% fl 500ml | 0,8 | 2 | 1,6 | 1 | 0,8 | 1 | 0,8 |
| Filtro micropori | 2,5 | 1 | 2,5 | - | - | - | - |
| Deflussori | 1,1 | 2 | 2,2 | 3 | 3,3 | 5 | 5,5 |
| Agocannula | 3 | 1 | 3 | 3 | 9 | 4 | 12 |
| Disinfettante | 0,2 | 2 | 0,4 | 3 | 0,6 | 5 | 1 |
| Cerotto | 0,01 | 2 | 0,02 | 3 | 0,03 | 5 | 0,05 |
| Guanti | 0,1 | 2 | 0,2 | 3 | 0,3 | 5 | 0,5 |
| Siringhe | 0,1 | 2 | 0,2 | 3 | 0,3 | 5 | 0,5 |
| TOTALE | | | 10,12 | | 15,13 | | 22,75 |
| LAVORO | Costo/min (euro) | N° min | Costo/ciclo (euro) | N° min | Costo/ciclo (euro) | N° min | Costo/ciclo (euro) |
| Farmacista: 5 min/fl | 1,2 | 10 | 12 | 15 | 18 | 25 | 30 |
| Infermiere | 0,6 | - | - | - | - | - | - |
| Somm: 3 min/infus | - | 6 | 3,6 | 9 | 5,4 | 15 | 9 |
| Sorv: 1min/10min inf | - | 24 | 14,4 | 54 | 32,4 | 60 | 36 |
| Tot lavoro infermiere | - | 30 | 18 | 63 | 37,8 | 75 | 45 |
| Medico | 1,5 | - | - | - | - | - | - |
| Visita inizio DH: 10' | - | 10 | 15 | 30 | 45 | 40 | 60 |
| Visita fine DH: 5' | - | 5 | 7,5 | 15 | 22,5 | 20 | 30 |
| Totale lavoro medico | - | 15 | 22,5 | 45 | 67,5 | 60 | 90 |
| TOTALE | | | 52,5 | | 123,3 | | 165 |
| IMPEGNO STRUTTURA Day Hospital (tempo letto DH) | | | | | | | |
| Min prima di infusione: 60 | | 60 | | 180 | | 240 | - |
| Min infusione: (vedi sopra) | | 240 | | 540 | | 600 | - |
| Min dopo infusione: 120 | | 120 | | 360 | | 480 | - |
| | Costo/ora (euro) | Tot ore | Costo/ciclo (euro) | Tot ore | Costo/ciclo (euro) | Tot ore | Costo/ciclo (euro) |
| Costi fissi struttura DH* | 3,20 | 7 | 22,40 | 18 | 57,60 | 22 | 70,40 |
| COSTO TOTALE GENERALE | | | 85,02 | | 196,03 | | 258,15 |

Tabella V

Quantità e costi unitari, costi medi/paziente/ciclo delle risorse in materiali, lavoro del personale sanitario e impiego della struttura Day Hospital per la preparazione e la somministrazione delle associazioni di antitumorali considerate. Analisi delle risorse consumate desunta in parte da: Rubio-Terrés et al [29]

* Stimati per arrotondamento sulla base del DRG 82-ricovero diurno M (253,79 euro), ipotizzando che i costi fissi siano il 20% della tariffa (50,76 euro) e che il numero di ore utili per accesso sia di 16 (3,20 euro)

| Fattori di costo | | PCb | | GC | | VC | |
|---|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|
| Acquisto farmaci/materiali | Costo/unità (euro) | N° unità | Costo/ciclo (euro) | N° unità | Costo/ciclo (euro) | N° unità | Costo/ciclo (euro) |
| Costo medio/ciclo terapia/paziente per acquisto e somministrazione premedicazione alla chemioterapia in Day Hospital | | | | | | | |
| Desametasone 44mg os | 3,92 | 1 | 3,92 | 3 | 11,76 | 4 | 15,68 |
| Dexclorfeniramina 5mg iv | 0,11 | 1 | 0,11 | 3 | 0,34 | 4 | 0,45 |
| Ranitidina 50mg iv | 0,45 | 1 | 0,45 | 3 | 1,35 | 4 | 1,80 |
| Ondansetron 40mg iv | 62,55 | 1 | 62,55 | 3 | 187,65 | 4 | 250,20 |
| Glucosata salina 500ml | 1,50 | 4 | 6,00 | 4 | 6,00 | 4 | 6,00 |
| KCl 3g in 500ml | 3,87 | 2 | 7,74 | 2 | 7,74 | 2 | 7,74 |
| Mannitolo 10% 500ml | 2,00 | 2 | 4,00 | 2 | 4,00 | 2 | 4,00 |
| Siringhe | 0,10 | 4 | 0,40 | 7 | 0,70 | 13 | 1,30 |
| TOTALE FARMACI PREMEDICAZIONE | | | 85,17 | | 219,54 | | 287,17 |
| | | N° min | Costo/ciclo (euro) | N° min | Costo/ciclo (euro) | N° min | Costo/ciclo (euro) |
| Lavoro infermieri | | | | | | | |
| Somministrazione | 0,60 | | | | | | |
| Desametasone 44mg os | | 2 | 1,20 | 6 | 3,60 | 8 | 4,80 |
| Dexclorfeniramina 5mg iv | | 4 | 2,40 | 12 | 7,20 | 16 | 9,60 |
| Ranitidina 50mg iv | | 4 | 2,40 | 12 | 7,20 | 16 | 9,60 |
| Ondansetron 40mg iv | | 4 | 2,40 | 12 | 7,20 | 16 | 9,60 |
| Glucosata salina 500ml | | 12 | 7,20 | 12 | 7,20 | 12 | 7,20 |
| KCl 3g in 500ml | | 6 | 3,60 | 6 | 3,60 | 6 | 3,60 |
| Mannitolo 10% 500ml | | 6 | 3,60 | 6 | 3,60 | 6 | 3,60 |
| TOTALE LAVORO PREMEDICAZIONE | | | 22,80 | | 39,60 | | 48,00 |
| TOTALE COSTO PREMEDICAZIONE/CICLO | | | 107,97 | | 259,14 | | 335,17 |

Tabella VI
Costo medio/paziente/ciclo chemioterapico per acquisto e somministrazione farmaci di premedicazione alle terapie combinate con gli antitumorali considerati. Analisi delle risorse consumate derivata e modificata da: Rubio-Terrés, et al [29]; Novello et al [31]

il sistema delle tariffe DRG e degli eventuali ripiani degli sfondamenti di bilancio.

Dalla presente analisi abbiamo escluso i costi diretti non sanitari a carico del paziente e i costi indiretti da perdita di redditività.

Costi diretti sanitari (DS) durante la permanenza nello stato TREM

La permanenza nello stato TREM è stata associata ai costi DS indotti in modo specifico dall'attuazione della chemioterapia di I° linea. Nessun costo aggiuntivo è stato ipotizzato per la fase di remissione o stabilità della malattia.

L'analisi dei costi DS è stata costruita sulla base degli schemi terapeutici, delle posologie degli antitumorali e del numero medio di cicli effettivamente attuati da ognuno dei tre gruppi di trattamento nel corso dello studio controllato condotto in Italia da Scagliotti e collaboratori.[18] I parametri di riferimento dello studio citato sono riportati nella Tabella III.

I costi diretti sanitari sostenuti dal SSN per l'attuazione della chemioterapia combinata di

I° linea sono stati analizzati secondo le seguenti aggregazioni di costo:

1. acquisto dei farmaci antitumorali a prezzo ospedaliero (Tabella IV);
2. somministrazione dei chemioterapici in regime di Day Hospital (materiali, lavoro del personale sanitario e costi fissi della struttura) (Tabella V);
3. premedicazione per ridurre e prevenire gli effetti collaterali e tossici della chemioterapia (farmaci, materiali e lavoro del personale sanitario) (Tabella VI);
4. monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale del paziente in trattamento chemioterapico (Tabella VII);
5. reazioni avverse (ricoveri e terapie ambulatoriali) (Tabella VIII).

Il costo medio/paziente di acquisto dei farmaci antitumorali è stato calcolato sulla base dei prezzi riportati nella Tabella IV e dei milligrammi totali teorici consumati da un paziente

| RISORSE | PCb | | GC | | VC | | |
|--|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|
| | Costo/ unità (euro) | N° unità | Costo/ ciclo (euro) | N° unità | Costo/ ciclo (euro) | N° unità | Costo/ ciclo (euro) |
| Visita medica completa: 1 ogni ciclo | 18,59 | 1 | 18,59 | 1 | 18,59 | 1 | 18,59 |
| RX torace: 1 ogni ciclo | 15,49 | 1 | 15,49 | 1 | 15,49 | 1 | 15,49 |
| Ematologico completo: 1 per settimana | 4,13 | 3 | 12,39 | 3 | 12,39 | 4 | 16,52 |
| ECG: 1 per ciclo | 11,62 | 1 | 11,62 | 1 | 11,62 | 1 | 11,62 |
| Funzionalità epatica: 1 per ciclo | 4,23 | 1 | 4,23 | 1 | 4,23 | 1 | 4,23 |
| Funzionalità renale: 1 creatininemia per ciclo | 1,76 | 1 | 1,76 | 1 | 1,76 | 1 | 1,76 |
| Azotemia: 1 per ciclo | 1,39 | 3 | 4,17 | 3 | 4,17 | 3 | 4,17 |
| Elettroliti | 4,18 | 3 | 12,54 | 3 | 12,54 | 3 | 12,54 |
| Audiometria: 1 per ciclo | 20,66 | 1 | 20,66 | 1 | 20,66 | 1 | 20,66 |
| COSTO TOTALE MEDIO/CICLO | | | 101,45 | | 101,45 | | 105,58 |

Tabella VII

Costo medio/paziente/ciclo chemioterapico per monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale dei pazienti trattati in Day Hospital con le associazioni di antitumorali considerate. Analisi delle risorse modificata da: Rubio-Terrés, et al. [29]

tipo che abbia una superficie corporea di 1,8 m² e abbia effettuato il numero medio di cicli riportato nella Tabella III.

Le quantità di risorse sanitarie consumate per la preparazione e la somministrazione degli antitumorali in regime di Day Hospital sono state stimate avendo presente i protocolli e le procedure terapeutiche comunemente adottate nei centri oncologici ospedalieri (Tabella V).

Le risorse consumate per la premedicazione necessaria per ridurre e prevenire gli effetti tossici da antitumorali (Tabella VI) e i protocolli di gestione del monitoraggio dei pazienti sottoposti a chemioterapia (Tabella VII) sono stati ricavati dall'analisi dei costi pubblicata da Rubio-Terrés e collaboratori e opportunamente adattati alla situazione italiana [29].

Il costo delle reazioni avverse correlate a ciascuna delle tre combinazioni di antitumorali considerate è stato approssimato alla sommatoria dei costi aggiuntivi per ricoveri ospedalieri indotti dalle reazioni avverse gravi e dei costi aggiuntivi (trasfusioni di emazie e di piastrine) sostenuti a livello ambulatoriale per rimediare alle più comuni manifestazioni collaterali della chemioterapia (Tabella VIII). I costi unitari dei ricoveri e delle altre risorse sanitarie consumate a causa delle reazioni avverse sono stati assunti dal lavoro di Novello e collaboratori [31].

Costi diretti sanitari durante la permanenza nello stato RESC

Abbiamo assunto che i costi diretti sanitari sostenuti durante la permanenza nello stato RESC siano dovuti alle chemioterapie di II° linea e alla eventuale radioterapia.

Dallo studio italiano, coordinato da Scagliotti e collaboratori, per ognuno dei tre gruppi confrontati abbiamo ricavato le percentuali di utilizzo dei vari protocolli di chemioterapia di II° linea e le probabilità di utilizzo della

radioterapia [18]. I valori di queste probabilità, assunti nel modello decisionale, sono riportati nella Tabella II.

Circa il 36% dei pazienti ha ricevuto un trattamento chemioterapico dopo quello di I° linea. Tra questi, risulta che il 72% e il 74% dei pazienti trattati in I° linea rispettivamente con paclitaxel/carboplatino o vinorelbina/cisplatino siano stati poi trattati con cicli di gemcitabina/cisplatino, mentre il 75% dei soggetti trattati in I° linea con gemcitabina/cisplatino abbia poi ricevuto cicli di terapia a base di vinorelbina o di taxani: nel nostro modello abbiamo assunto che metà di questi (37,5%) fosse stato trattato con vinorelbina/cisplatino e l'altra metà con paclitaxel/carboplatino. La rimanente quota percentuale dei tre gruppi è stata attribuita ad "altra chemioterapia".

Nel modello è stato assunto che il costo unitario delle chemioterapie di salvataggio o palliative fosse uguale a quello stimato per ciascuna delle analoghe chemioterapie di I° linea e che il costo unitario di "altra chemioterapia"

| Parametro | Valore base (euro) |
|--|--------------------|
| Costo medio per ricovero per anemia | 3.394,00 |
| Costo medio per ricovero per neutropenia febbrile | 2.910,00 |
| Costo medio per ricovero per neuropatia | 3.253,00 |
| Costo medio ricovero e dialisi (9,3 mesi) per insufficienza renale | 27.481,00 |
| Costo medio per ricovero per trombocitopenia | 4.791,00 |
| Costo medio per ricovero a causa del vomito | 2.492,00 |
| Costo di una sacca di emazia | 103,00 |
| Costo di una sacca di piastrine | 21,00 |
| Costo medio per esami di laboratorio aggiuntivi | 4,00 |
| Durata media dei ricoveri per reazioni avverse (giorni) | 7 |

Tabella VIII

Fattori di costo delle reazioni avverse ai chemioterapici (da: Novello et al, 2005) [31]

| TERAPIA DEL DOLORE | Prezzo (euro) | Costo/die (euro) | % soggetti tra quelli in progressione di malattia | Costo/settimana (euro) |
|--|-----------------------|------------------|---|------------------------|
| MS Contin 16 cpr 30mg: 60mg/die | 10,23 | 1,23 | 80% | 6,89 |
| Transtec 5 cerotti 30mg: 2/sett | 88,00 | 33,44 | 20% | 46,82 |
| Paracetamolo 10cpr 500: 1g/die | 3,00 | 0,19 | 80% | 1,08 |
| Anafranil 20cpr 25mg: 100mg/die | 2,94 | 0,57 | 100% | 3,96 |
| Costo Medio/Settimana/Paziente per terapia del dolore | | | | 58,75 |
| ASSISTENZA MEDICA E NUTRIZIONALE A DOMICILIO | Costo unitario (euro) | Costo/die (euro) | % soggetti tra quelli in progressione di malattia | Costo/settimana (euro) |
| Visita medica: 1/sett | 18,59 | 2,66 | 100% | 18,59 |
| Terapia dietetica: visita 1/sett | 10,33 | 1,48 | 80% | 8,26 |
| Nutrizione enterale: assistenza | 7,75 | 7,75 | 30% | 16,28 |
| Nutrizione parenterale: assistenza | 15,49 | 15,49 | 5% | 5,42 |
| Sacche nutrizione parenterale | 15,00 | 15,00 | 5% | 5,25 |
| Costo Medio/Settimana/Paziente per assistenza medica e nutrizionale | | | | 53,80 |
| Totale Costo Medio/Settimana/Paziente per cure palliative | | | | 112,55 |

Tabella IX

Costo medio/paziente per cure palliative domiciliari dei pazienti NSCLC in stato di progressione di malattia

non meglio precisata fosse fissato a 15.000 euro, un valore sensibilmente superiore, trattandosi verosimilmente di terapie antitumorali innovative più costose attuate come tentativo estremo di salvataggio.

Il costo medio/paziente per chemioterapie di II° linea è stato ottenuto dalla sommatoria dei prodotti dei costi unitari di ciascun tipo di chemioterapia per la relativa probabilità di utilizzo.

Il costo unitario della radioterapia (2.845 euro) è stato ricavato dal lavoro di Novello e collaboratori [31].

Costi diretti sanitari durante la permanenza nello stato PROG

Abbiamo considerato che i costi diretti sanitari sostenuti durante la permanenza nello stato PROG siano dovuti alle cure palliative, e in particolare alla terapia analgesica e nutrizionale attuata a domicilio. Non abbiamo conteggiato i costi di eventuali ricoveri in ospedale oppure in hospice, ritenendo che siano costi non differenziali, mediamente comuni a tutti i malati terminali. Anche i costi unitari delle cure palliative verosimilmente non variano in relazione alla chemioterapia utilizzata in I° linea. Tuttavia la durata della permanenza nello stato di progressione potrebbe dipendere dai risultati della chemioterapia di I° linea e comportare quindi un costo cumulativo per cure palliative sensibilmente differente in funzione della chemioterapia iniziale.

I costi medi/paziente per una settimana di terapia del dolore e per una settimana di assistenza medica e nutrizionale a domicilio sono stati stimati in base ai parametri di consumo e di costi unitari riportati nella Tabella IX.

Costi incrementali (per ciclo di Markov) del modello

I costi incrementali per ciclo markoviano, utilizzati nella simulazione del modello, sono stati calcolati in base all'analisi dei costi sopra descritta, ripartendo i costi medi totali/paziente nelle settimane in cui i costi sono stati prodotti. In particolare sono stati osservati i criteri generali che si riportano di seguito.

Abbiamo assunto che i costi associati allo stato TREM venissero accumulati esclusivamente durante la fase del trattamento chemioterapico di I° linea, la cui durata complessiva massima è stata stimata in 28 settimane nel caso dell'associazione paclitaxel/carboplatino e gemcitabina/cisplatino e in 36 settimane nel caso dell'associazione vinorelbina/cisplatino.

La durata complessiva delle diverse combinazioni chemioterapiche è stata stimata sulla base delle evidenze che indicano un'elevata frequenza di sospensione temporanea dei cicli di chemioterapia a causa di reazioni avverse e del conseguente prolungamento della durata teorica del ciclo stesso.

Il valore medio dei costi incrementali di un ciclo TREM sono stati stimati dividendo i costi cumulativi totali durante la permanenza nello stato TREM per l'area sotto la curva TTF dal tempo 0 al termine del periodo complessivo di trattamento (28 o 36 settimane). I valori di queste aree sotto la curva sono riportati nella Figura 4.

I costi incrementali di un ciclo RESC sono stati stimati dividendo i costi medi totali accumulati durante la permanenza nello stato RESC per l'area sotto la curva di probabilità di permanenza nello stato RESC dal tempo 0 al tempo finale di 104 settimane. I valori di queste aree sotto la curva sono riportati nella Figura 4.

I costi incrementali associati allo stato PROG sono stati stimati direttamente come costi settimanali senza ulteriori parametrizzazioni.

Efficacia

L'efficacia dei trattamenti è valutata come tempo di sopravvivenza. Il modello stima il numero di settimane cumulative passate dalla frazione di pazienti sopravvissuti ad ogni ciclo markoviano in uno degli stati non assorbenti. La sommatoria cumulativa al termine dei 2 anni viene mediata rispetto al numero di pazienti che hanno iniziato il percorso. L'unità di misura adottata nel presente studio è stato l'anno di vita (Year of Life - YOL).

Tasso di sconto

Considerato l'arco temporale della simulazione, abbiamo applicato un tasso di sconto costante del 3% annuo sui soli costi.

Analisi di sensibilità

Per verificare l'impatto sulla decisione finale di scenari alternativi a quello base e di parametri il cui valore è stato definito in modo incerto è stata condotta un'approfondita analisi di sensibilità.

Innanzitutto, l'analisi costo-efficacia è stata ripetuta assumendo uno scenario semplificato secondo il quale i costi differenziali tra protocolli chemioterapici si realizzerebbero solo durante la permanenza nello stato TREM, ovvero nella fase di trattamento antitumorale di I° linea.

In secondo luogo, i risultati delle analisi costo-efficacia ottenuti con lo scenario base sono stati sottoposti ad un'estesa analisi di sensibilità probabilistica utilizzando la tecnica di microsimulazione bi-dimensionale con il metodo Monte Carlo [33, 34].

Abbiamo assunto che i parametri base del modello (costi elementari, indici di utilità e probabilità, fatta eccezione per le probabilità di transizione tra stati), potessero assumere un valore oscillante entro il range $\pm 10\%$ del valore base, secondo una distribuzione uniforme a probabilità costante. L'analisi di sensibilità probabilistica è stata attuata su un totale complessivo di 87 distribuzioni uniformi, una per ciascun parametro elementare del modello.

Mediante il metodo Monte Carlo, ogni distribuzione è stata campionata 1000 volte, costituendo 1000 combinazioni casuali delle 87 variabili elementari del modello. Ognuna di queste combinazioni è stata utilizzata per la microsimulazione di 200 soggetti lungo i possibili percorsi dei nodi markoviani. I valori dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costo-efficacia calcolati sui 200 soggetti sono stati quindi mediati e i valori medi hanno costituito il valore finale di ognuna delle 1000 combinazioni casuali del campionamento dei parametri del modello. Al termine della simulazione si sono ottenuti i

valori medi delle analisi costo-efficacia, stimati in base alle 1000 combinazioni dei parametri campionati.

Utilizzando la media e la deviazione standard dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costi/efficacia ottenuti con la simulazione, abbiamo confrontato statisticamente, mediante il test t di Student, le differenze tra PCb, GC e VC.

Inoltre, le distribuzioni dei 1000 valori dei rapporti costo-efficacia incrementale (ICER), stimati con la simulazione, sono state confrontate con il valore prefissato di Willingness-To Pay (WTP).

Infine, sono state effettuate numerose analisi di sensibilità ad una via facendo variare, entro i range prestabiliti riportati nelle tabelle, il valore dei singoli parametri elementari del modello e verificando l'impatto sui risultati dell'analisi decisionale. In particolare abbiamo analizzato l'impatto del costo di acquisto ospedaliero del paclitaxel sui costi di trattamento e sui costi totali a carico del SSN e della società, stimando anche il valore soglia, quando indicato.

Willingness-To-Pay (WTP)

Abbiamo assunto che nella prospettiva del SSN italiano il valore massimo di WTP ritenuto conveniente fosse di 50.000,00 euro/YOL e quello ritenuto accettabile fosse di 100.000 euro/YOL.

Software

Il modello è stato implementato e analizzato mediante il software TreeAge Pro 4.2 (TreeAge Inc, USA).

RISULTATI

Probabilità di permanenza negli stati di Markov

La Figura 4 rappresenta le probabilità che un paziente NSCLC ha di trovarsi in uno dei quattro stati del modello di Markov dall'inizio della chemioterapia (T0) fino al termine dei 2 anni di follow-up considerati. Le curve di probabilità calcolate dal modello riproducono fedelmente le informazioni contenute nel lavoro di Scagliotti, da cui ha preso le mosse questa analisi [18]. In particolare, le curve TREM corrispondono perfettamente alle curve TTF e le curve MORTI sono complementari alle curve di sopravvivenza del citato studio italiano, mentre i valori delle curve RESC corrispondono alle differenze tra curve TTF e TTPD ai vari tempi e i valori delle curve PROG alle differenze tra curve TTPD e curve di sopravvivenza.

I parametri di transizione del nostro modello rappresentano, dunque, fedelmente la risposta clinica ai chemioterapici misurata nel corso del trial sperimentale.

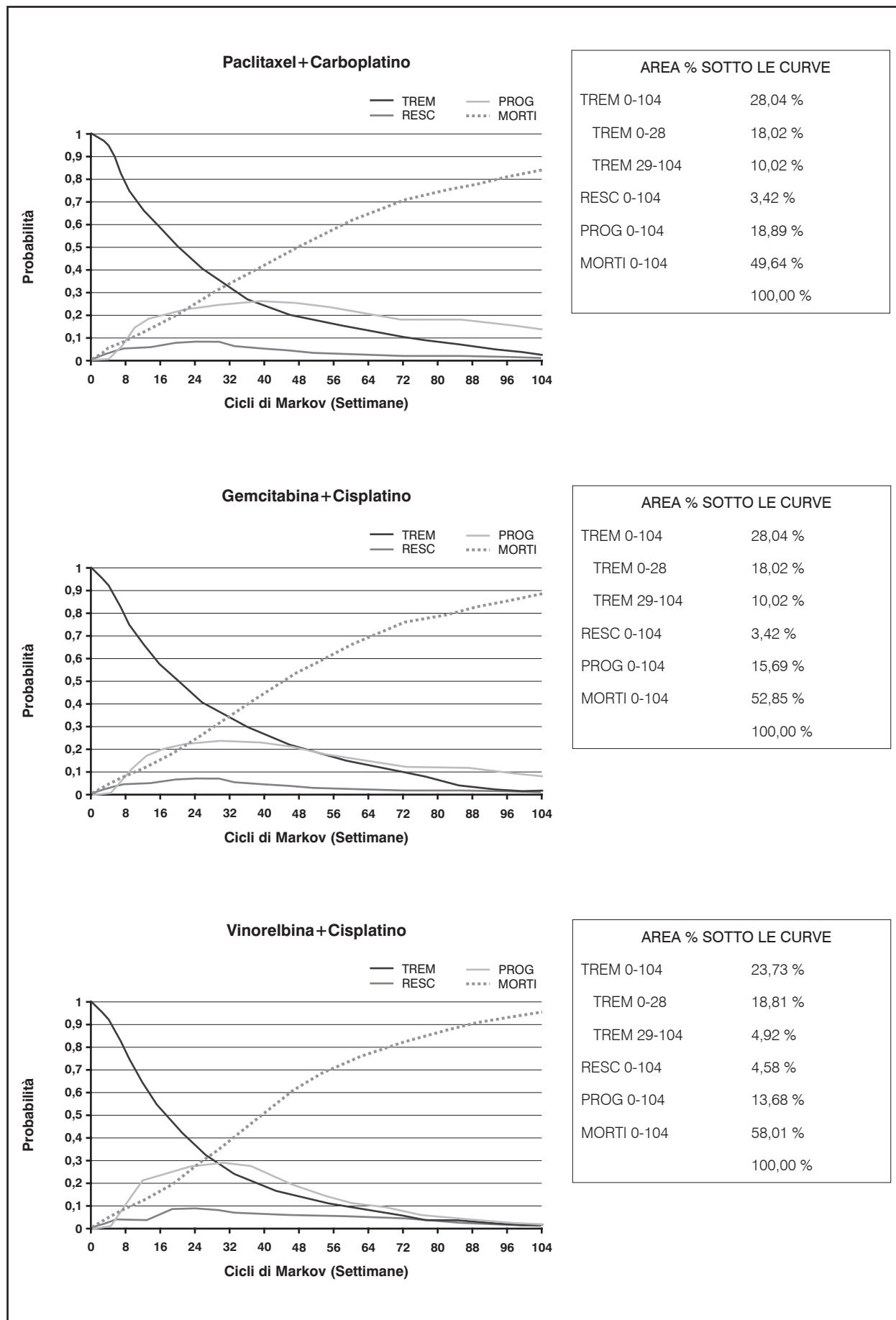


Figura 4

Probabilità di trovarsi in uno degli stati del modello durante un ciclo markoviano (1 settimana) per i pazienti trattati in 1° linea rispettivamente con paclitaxel+carboplatino, gemcitabina+cisplatino o vinorelbina+cisplatino. TREM: in trattamento e remissione/ stabilizzazione della malattia; RESC: in salvataggio dal fallimento della chemioterapia di 1° linea; PROG: in progressione di malattia

L'analisi comparata delle curve di probabilità evidenzia, insieme alle analogie, alcune interessanti differenze nei risultati ottenuti con le tre associazioni di antitumorali. Al termine dei 2 anni di follow-up, la probabilità di essere ancora in una condizione di remissione o stabilizzazione della malattia è molto basso, qualunque sia il protocollo chemioterapico utilizzato in 1° linea e nella fase di salvataggio. Tuttavia, la probabilità di sopravvivenza è sensibilmente differente, essendo di appena il 5% nel gruppo trattato con vinorelbina/cisplatino, ma dell'11% nel gruppo trattato con gemcitabina/cisplatino e del 16% nel gruppo trattato con paclitaxel/carboplatino.

Nella prospettiva di valorizzare l'utilità dei diversi protocolli chemioterapici è importante considerare le differenze nella ripartizione tra quote di tempo trascorso da un paziente nei 4 stati previsti dal modello. In termini relativi, il tempo di permanenza in uno stato corrisponde all'area sotto la curva della rispettiva curva di probabilità. I valori percentuali di queste AUC, riportati accanto ai diagrammi di Figura 4, indicano che le quote relative di tempo passate nella fase di salvataggio sono basse per tutte le associazioni, mentre differenze più sensibili si registrano nei tempi passati nello stato di progressione. Il tempo relativo passato nello stato TREM è sovrapponibile nei gruppi PCb e GC, mentre è leggermente inferiore nel gruppo VC. Inoltre, quando si utilizza l'associazione VC, essendo i cicli di 4 settimane, il tempo complessivo massimo per completare la cura di 6-8 cicli è di 36 settimane circa, mentre quando si utilizzano PCb o GC il tempo complessivo è di circa 28 settimane. Nel caso di trattamento con PCb o GC, il tempo libero da trattamento e da progressione di malattia, durante il quale il paziente gode di una migliore qualità di vita, è circa doppio di quello che si può ottenere con l'associazione VC.

Anni di vita (YOLs)

Il diverso tasso di sopravvivenza a 2 anni, registrato nei tre trattamenti confrontati, comporta che l'attesa di vita per paziente sia differente. In base alla simulazione del modello abbiamo stimato che all'inizio del trattamento con PCb il paziente ha mediamente un'attesa di vita di 1,017 YOLs, mentre è leggermente inferiore (0,954 YOLs) se viene trattato con GC e scende a 0,853 YOLs se viene trattato con VC. Le differenze di aspettativa di vita sarebbero verosimilmente maggiori se avessimo considerato l'intero arco di sopravvivenza dei pazienti piuttosto che i soli 2 anni di follow-up del protocollo sperimentale.

Non possiamo affermare che le differenze tra YOLs dei tre trattamenti siano statisticamente significative, avendo a disposizione solo l'andamento medio e non la varianza dei dati

sperimentali originali, dai quali abbiamo ricavato i parametri del modello. Tuttavia, non possiamo neppure affermare che tali differenze non siano significative. Per tali ragioni, assumendo che le differenze stimate siano significative per campioni più numerosi di quelli utilizzati nei trials clinici, abbiamo ritenuto fosse ragionevole condurre l'analisi costo-efficacia; in subordine, assumendo, invece, che le differenze non siano significative, l'analisi dei costi fornisce comunque indicazioni utili per il decisore nella logica della minimizzazione dei costi.

Analisi dei costi

I risultati dell'analisi dei costi stimati in base al modello secondo lo scenario base sono riassunti nella Tabella X e nella Figura 5.

I costi diretti sanitari totali a carico del SSN, relativi alle chemioterapie di 1° linea (stato TREM) attuate con PCb, GC o VC ammontano rispettivamente a 12.013 euro, 8.521 euro e 9.959 euro. Come evidenziato nella Figura 5, il relativo costo incrementale da GC a VC è di 1.438 euro, quello da VC a PCb è di 2.954 euro, mentre quello da GC a PCb aumenta a 3.492 euro.

Questo risultato deriva dalla somma algebrica dei costi incrementali delle voci che compongono il costo diretto sanitario totale dello stato TREM. In particolare, il costo ospedaliero di acquisto dei farmaci antitumorali è nettamente differente per i tre protocolli considerati e vede al primo posto l'associazione PCb con 6.456 euro, seguita da GC con 2.417 euro e da VC con soli 746 euro (Tabella X). Pertanto il passaggio da VC a GC comporta un incremento del costo di acquisto pari a 1.671 euro, e quello da GC a PCb un incremento di 4.039 euro.

Al contrario, i costi di somministrazione, comprendente i materiali, il lavoro e i costi fissi del Day Hospital, sono significativamente inferiori quando si utilizza l'associazione PCb (355 euro), rispetto a GC (777 euro) e VC (1.040 euro), ma i relativi costi incrementali non sono sufficienti a neutralizzare i costi incrementali dovuti all'acquisto degli antitumorali.

I costi per reazioni avverse sono molto alti quando si utilizza VC (6.737 euro) e si riducono con PCb (4.329 euro) e con GC (3.896 euro): il risparmio sulle reazioni avverse quando si usa PCb o GC invece di VC è rispettivamente di 2.408 euro e di 2.841 euro, ma si ha un incremento di costi di 433 euro se si usa PCb invece di GC.

I costi della premedicazione associati ai protocolli VC (1.092 euro) e GC (1.028 euro) sono più del doppio di quelli dovuti al protocollo PCb (451 euro). Le differenze nei costi di monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale tra VC, GC e PCb sono minori e poco rilevanti, ma crescono nello stesso ordine dei costi di acquisto degli antitumorali.

| Tipi di Costo | Alternative Chemioterapiche | | |
|--|-----------------------------|---------------|---------------|
| | VC (euro) | GC (euro) | PCb (euro) |
| Costi DS TREM | 9.959 | 8.521 | 12.013 |
| Acquisto | 746 | 2.417 | 6.456 |
| Somministrazione | 1.040 | 777 | 355 |
| Reazioni avverse | 6.737 | 3.896 | 4.329 |
| Premedicazione | 1.092 | 1.028 | 451 |
| Monitoraggio | 344 | 402 | 423 |
| Costi DS RESC | 3.803 | 4.893 | 4.451 |
| Costi DS PROG | 1.066 | 1.210 | 1.451 |
| TOTALE Costi Diretti Sanitari per il SSN Italiano | 14.828 | 14.623 | 17.915 |

Tabella X

Analisi dei costi attuata secondo i parametri del modello decisionale nella prospettiva del SSN

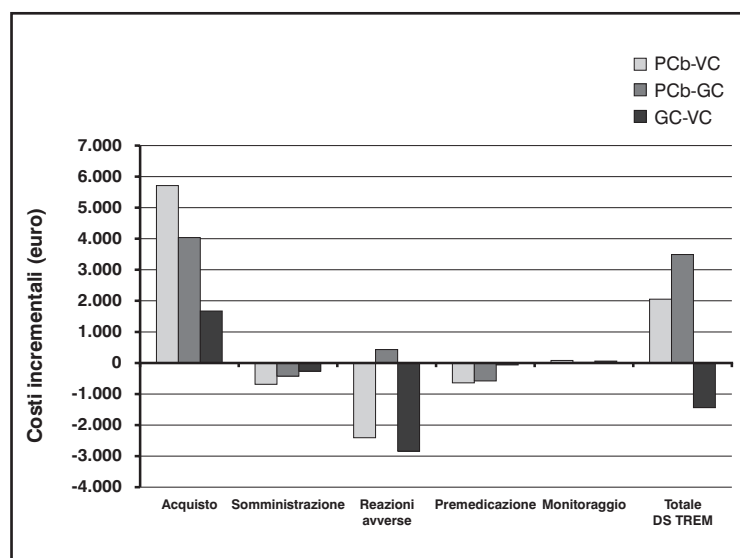


Figura 5

Analisi comparativa dei costi incrementali diretti sanitari relativi ai fattori di costo considerati nel trattamento chemioterapico di I° linea nei pazienti NSCLC

| Parametri | Chemioterapia | | |
|--------------------------------------|---------------|------------|--------|
| | GC | VC | PC |
| Confronto dei costi | | | |
| Costo (euro) | 14.623 | 14.828 | 17.915 |
| Costo Incrementale (euro) | | 204 | 3.292 |
| Analisi Costo-efficacia | | | |
| Efficacia (YOLs) | 0,954 | 0,853 | 1,017 |
| Efficacia Incrementale (YOLs) | | -0,101 | 0,063 |
| Rapporto C/E (euro/YOL) | 15.331 | 17.388 | 17.621 |
| Rapporto C/E Incrementale (euro/YOL) | | (Dominata) | 52.326 |

Tabella XI

Sintesi dell'analisi costo-efficacia effettuata nella prospettiva del SSN italiano

I costi diretti sanitari dello stato RESC sono lievemente maggiori quando viene utilizzato il protocollo GC (4.893 euro) rispetto al protocollo PCb (4.451 euro), ma sono inferiori ad entrambe queste opzioni quando si utilizza l'associazione VC (3.803 euro).

I costi diretti sanitari dello stato PROG aumentano sensibilmente passando dall'associazione VC (1.066 euro) all'associazione GC (1.210 euro) e PCb (1.451 euro).

La sommatoria dei costi diretti sanitari dovuti alla permanenza negli stati RESC e PROG ai costi diretti sanitari dello stato TREM comporta un costo totale medio/paziente a carico del SSN di 14.623 euro per il protocollo GC. Questo valore cresce a 14.828 euro o a 17.915 euro, se si sceglie di utilizzare rispettivamente l'associazione VC o l'associazione PCb. I relativi costi incrementali sono di 204 euro, quando si sceglie VC invece di GC, ma aumentano a 3.088 euro e a 3.292 euro, quando si sceglie PCb invece di, rispettivamente, VC e GC.

Il rank dei costi diretti sanitari totali a carico del SSN e dei relativi costi incrementali è analogo quando si considerano solo i costi diretti sanitari dovuti alla permanenza nello stato TREM, ossia alla chemioterapia di I° linea, e quando si considerano tutti i costi diretti sanitari sostenuti nei due anni di follow-up, compresi i costi delle terapie di salvataggio e le cure palliative.

Analisi Costo-Efficacia

La Tabella XI e la Figura 6 riassumono i risultati dell'analisi costo-efficacia attuata secondo la prospettiva del SSN italiano, assumendo come costi il costo totale diretto sanitario accumulato durante la permanenza nei tre stati di Markov.

Il rapporto costo-efficacia più basso (15.331 euro/YOL) è stato stimato per l'alternativa GC, mentre i rapporti costo-efficacia delle alternative PCb e VC sono risultati più elevati, pari rispettivamente a 17.621 euro/YOL e a 17.338 euro/YOL.

In base alle stime effettuate con il nostro modello, secondo la prospettiva del SSN italiano la chemioterapia con VC risulta contemporaneamente più costosa e meno efficace di quella con GC: pertanto è considerata "dominata", ossia non conveniente, e perciò dovrebbe essere scartata. Nessuna dominanza evidente risulta invece tra le due alternative residue, GC e PCb.

Secondo il nostro modello la chemioterapia combinata con PCb è contemporaneamente più costosa, ma anche più efficace di GC. Il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di PCb su GC è stato stimato in 52.326 euro/YOL guadagnato.

Il valore ICER di PCb vs GC, stimato con lo scenario base, rientra pienamente entro il limite massimo di WTP fissato per classificare convenzionalmente accettabile un trattamento innovativo per il SSN italiano.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Analisi costo-efficacia secondo scenario semplificato

Innanzitutto abbiamo voluto verificare se i risultati ottenuti con lo scenario base più completo fossero confermati nell'ipotesi che non vi siano differenze significative tra i tre protocolli confrontati per quanto riguarda i costi relativi alla permanenza nello stato RESC e nello stato PROG.

Pertanto, lo scenario semplificato preso in esame consiste nell'includere solo i costi diretti sanitari accumulati durante lo stato TREM, ossia durante la fase di trattamento chemioterapico di I° linea. L'efficacia è invece stimata come nello scenario base, ovvero in YOLs accumulati mediamente durante i 2 anni di follow-up.

La Tabella XII riassume i risultati dell'analisi costo-efficacia effettuata sullo scenario semplificato secondo la prospettiva del SSN italiano.

I costi, i costi incrementali e i rapporti costo-efficacia stimati per le tre alternative risultano, ovviamente, differenti da quelli stimati con lo scenario base. Tuttavia i valori dei rapporti incrementali costo-efficacia non sono molto differenti da quelli stimati con gli analoghi scenari base.

In particolare, l'alternativa VC risulta dominata dalle altre due, mentre nessuna chiara dominanza emerge nel confronto tra PCb e GC. Il valore del rapporto incrementale costo-efficacia di PCb vs GC è di 55.548 euro/YOL, solo leggermente superiore a quello stimato con lo scenario base (52.326 euro/YOL).

L'analisi costo-efficacia effettuata sullo scenario semplificato secondo la prospettiva del SSN conferma, dunque, il giudizio basato sullo scenario base.

Analisi di sensibilità probabilistica

La Tabella XIII e la Figura 7 riassumono i risultati dell'analisi costo-efficacia effettuata secondo la prospettiva del SSN italiano mediante la simulazione bi-dimensionale, attuata campionando col metodo Monte Carlo 1000 differenti combinazioni dei parametri elementari entro il range $\pm 10\%$ del valore basale, ognuna testata su 200 trials.

Il valore medio dei costi, dell'efficacia e dei rapporti costo-efficacia stimati per le tre alternative con questo metodo probabilistico (Tabella XIII) sono praticamente sovrapponibili a quelli ottenuti con la stima deterministica (Tabella XI).

L'analisi statistica, attuata con il test t di Student sulle medie e deviazioni standard di ciascun parametro, dimostra che le differenze tra coppie di alternative rispettivamente nei costi, nell'efficacia e nei rapporti costi-efficacia sono altamente significative.

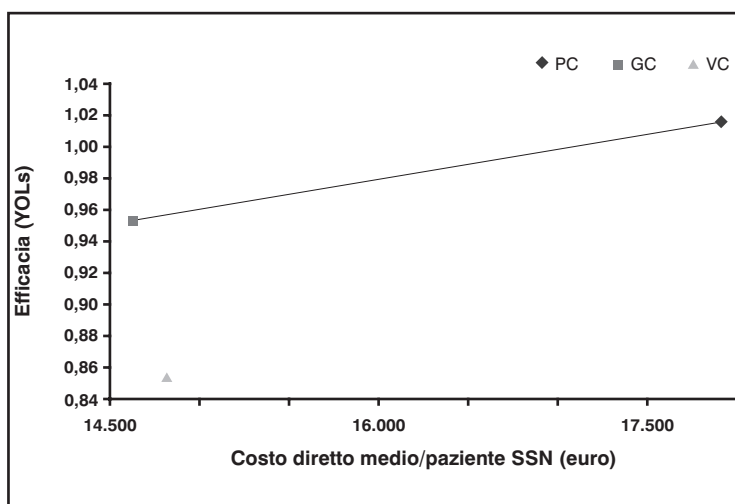


Figura 6
Rappresentazione grafica delle analisi costo-efficacia nella prospettiva del SSN italiano

| Parametri | Chemioterapia | | |
|--------------------------------------|---------------|------------|--------|
| | GC | VC | PC |
| Confronto dei costi | | | |
| Costo (euro) | 8.521 | 9.959 | 12.013 |
| Costo Incrementale (euro) | | 1.438 | 3.492 |
| Analisi Costo-efficacia | | | |
| Efficacia (YOLs) | 0,954 | 0,853 | 1,017 |
| Efficacia Incrementale (YOLs) | | -0,101 | 0,063 |
| Rapporto C/E (euro/YOL) | 8.933 | 11679 | 11.816 |
| Rapporto C/E Incrementale (euro/YOL) | | (Dominata) | 55.548 |

Tabella XII
Sintesi dell'analisi costo-efficacia e costo/utilità effettuata secondo lo scenario semplificato nella prospettiva del SSN italiano

Questo risultato giustifica l'opportunità di attuare l'analisi costo-efficacia.

L'analisi costo-efficacia probabilistica, effettuata sullo scenario base secondo il SSN, conferma i risultati dell'analoga analisi condotta con metodo deterministico.

In particolare, l'alternativa VC risulta dominata dalle altre due alternative e il valore ICER di PCb su GC (52.207 euro/YOL) è sovrapponibile a quello stimato col metodo deterministico (52.326 euro/YOL).

L'analisi della distribuzione dei 1000 valori simulati dell'ICER di PCb vs GC indica che nel 38,8% dei casi il loro valore è inferiore al WTP di 50.000 euro/YOL, mentre nel 98,8% dei casi è inferiore al WTP di 100.000 euro/YOL (Figura 7).

L'analisi costo-efficacia probabilistica conferma, dunque, che l'alternativa PCb, rispetto a GC, può essere considerata accettabile dal SSN italiano.

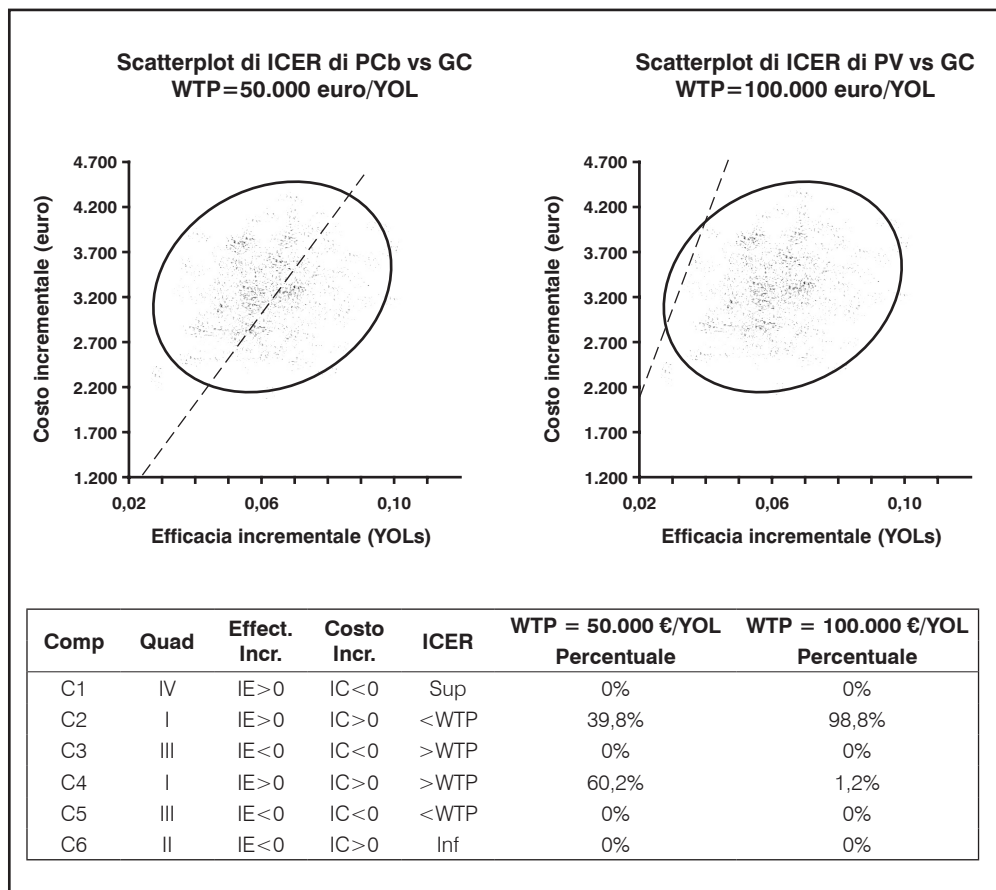
Tabella XIII

Distribuzione dei costi, dei valori di efficacia e dei rapporti costo-efficacia nella prospettiva del SSN, ottenuti con la simulazione di 1000 combinazioni di parametri, estratti dalle distribuzioni uniformi delle variabili del modello, ciascuna testata su 200 trials

| | PCb | | | GC | | | VC | | |
|------------------|--------------|---------|----------|--------------|---------|----------|--------------|-------|----------|
| | Costi (euro) | YOL | euro/YOL | Costi (euro) | YOL | euro/YOL | Costi (euro) | YOL | euro/YOL |
| Media | 17.912 | 1,019 | 17.598 | 14.615 | 0,956 | 15.304 | 14.853 | 0,854 | 17.386 |
| Deviaz. Standard | 1.255 | 1,002 | 1.139 | 1.229 | 0,956 | 1.194 | 980 | 0,829 | 851 |
| Minimo | 13.926 | 0,052 | 14.819 | 10.934 | 0,046 | 12.220 | 11.936 | 0,039 | 15.175 |
| 2,5% | 15.594 | 0,852 | 15.512 | 12.363 | 0,801 | 13.267 | 12.995 | 0,721 | 15.831 |
| Mediana | 17.866 | 0,915 | 17.571 | 14.548 | 0,867 | 15.217 | 14.801 | 0,783 | 17.393 |
| 97,5% | 20.442 | 1,018 | 19.840 | 17.162 | 0,955 | 17.718 | 16.842 | 0,855 | 19.175 |
| Massimo | 22.388 | 1,115 | 21.356 | 19.047 | 1,043 | 19.640 | 17.942 | 0,928 | 20.287 |
| T Test | | | | | | | | | |
| PCb vs GC | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 | | | | | | |
| PCb bvs VC | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 | | | | | | |
| GC vs VC | | | | P<0,001 | P<0,001 | P<0,001 | | | |

Figura 7

Distribuzione sul diagramma delle decisioni dei 1000 valori ICER PCb vs GC, stimati con la simulazione secondo la prospettiva del SSN: distribuzioni percentuali nelle 6 componenti decisionali in funzione dei 2 livelli massimi di WTP che definiscono l'ambito rispettivamente della convenienza e dell'accettabilità



Costo di acquisto di paclitaxel e "threshold analysis"

Le Figure 8-10 riportano i risultati delle singole analisi di sensibilità ad una via attuata per valutare l'impatto dell'eventuale riduzione dell'attuale teorico costo massimo di acquisto ospedaliero di paclitaxel fissato a 3,12 euro/mg. La riduzione del costo di acquisto ospedaliero di paclitaxel comporta, ovviamente, la progressiva riduzione lineare del costo diretto sostenuto dal SSN per la chemioterapia di I° linea con l'associazione paclitaxel-carboplatino, ovvero del costo diretto sanitario totale accumulato nello stato TREM del modello, mentre i costi diretti sanitari delle altre due combinazioni rimangono

invariati. Riducendo il costo di acquisto di paclitaxel, la retta di regressione dell'associazione PCb incrocia sia la retta dell'associazione GC che quella dell'associazione VC (Figura 8). Il valore soglia di un mg di paclitaxel all'incrocio della retta PCb con GC è di 1,05 euro e all'incrocio con VC è di 1,81 euro.

La riduzione del costo di acquisto ospedaliero di paclitaxel comporta anche la progressiva riduzione lineare del rapporto costo-efficacia dell'associazione PCb analizzato nella prospettiva del SSN. La Figura 9 rappresenta il risultato dell'analisi di sensibilità ad una via condotta sul costo di acquisto di paclitaxel quando la variabile dipendente è il rapporto costo-efficacia

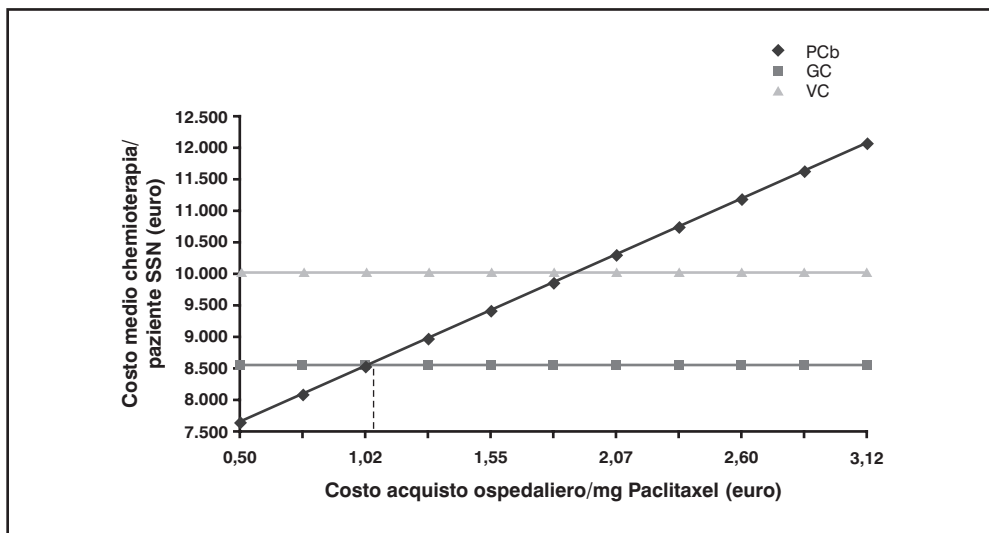


Figura 8
 Analisi di sensibilità ad una via per valutare, secondo la prospettiva del SSN, l'effetto della variazione del costo di acquisto ospedaliero di paclitaxel sul costo medio/paziente della chemioterapia di I° linea (stato TREM del modello), attuata con le tre associazioni di farmaci antitumorali confrontate

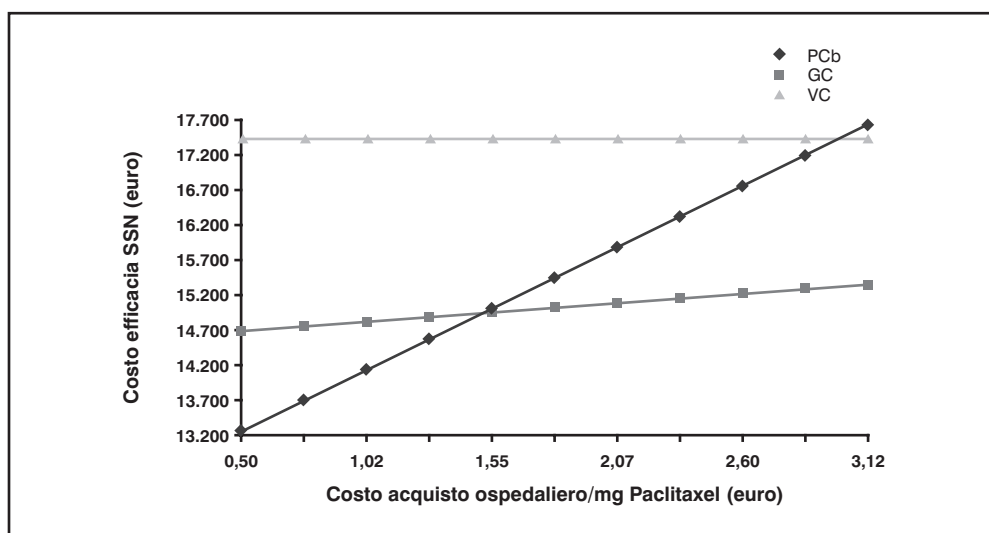


Figura 9
 Analisi di sensibilità ad una via per valutare, secondo la prospettiva del SSN, l'effetto della variazione del costo di acquisto ospedaliero di paclitaxel sul rapporto costo-efficacia dei protocolli chemioterapici confrontati

espresso in termini di costo diretto sanitario totale accumulato a carico del SSN durante la permanenza dei pazienti nello stato TREM (chemioterapia di I° linea) e nello stato RESC (chemioterapia di II° linea, che nel caso di GC comporta ancora l'utilizzo di paclitaxel). Anche in questo caso la retta di regressione relativa al PCb incrocia sia la retta di regressione di GC sia quella di VC per valori soglia del costo/mg di paclitaxel rispettivamente di circa 1,50 euro e 3,00 euro.

DISCUSSIONE

Abbiamo sviluppato un modello decisionale semi-markoviano per analizzare la costo-efficacia delle tre più frequenti associazioni di antitumorali oggi utilizzate per trattare i pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata (stadio IIIb-IV): paclitaxel-carboplatino (PCb), gemcitabina-cisplatino (GC) e vinorelbina-cisplatino (VC). La struttura ad albero propone alla radice la scelta tra le tre diverse opzioni chemioterapiche, ciascuna delle quali viene

analizzata dinamicamente utilizzando un nodo di Markov costituito da un sistema a 4 stati mediante i quali si rappresentano le condizioni cliniche di malattia in cui si può trovare il paziente NSCLC dall'inizio del trattamento fino alla morte: 1) stato di trattamento di I° linea con successo e condizione di remissione o stabilizzazione della malattia (TREM); 2) stato di salvataggio dal fallimento della terapia di I° linea per inefficacia o per reazione avversa, con trattamento chemioterapico e/o radioterapico (RESC); 3) stato di progressione della malattia e gestione del paziente con cure palliative non chemioterapiche (PROG); 4) stato assorbente della morte (DEAD).

La permanenza in ciascuno degli stati di Markov comporta l'accumulo di costi e di benefici nell'arco di tempo considerato. Nel caso dell'analisi costo-efficacia i benefici sono stati intesi come anni di vita guadagnati (YOLs). Il modello consente di stimare anche solo i costi accumulati nel tempo e quindi di effettuare l'analisi di minimizzazione dei costi.

Il modello decisionale che abbiamo implementato per questo lavoro è stato alimentato con parametri di probabilità, di costo e di efficacia derivati in massima parte dalla letteratura. In particolare, il modello è stato disegnato sui risultati dello studio clinico randomizzato condotto in Italia da Scagliotti e collaboratori [18]. Le curve TTF, TTPD e SURV di questo studio sono state utilizzate per derivare il valore numerico delle matrici dei parametri di transizione di ciascun nodo markoviano.

Altri parametri di probabilità e alcuni parametri di costo previsti dal modello sono stati ricavati dallo studio citato e dalla sua elaborazione farmacoeconomica, pubblicata recentemente da Novello e collaboratori e impostata secondo l'analisi di minimizzazione dei costi [31].

L'adozione di tale tecnica è giustificata dal fatto che lo studio di Scagliotti e collaboratori non aveva evidenziato differenze statisticamente significative tra i valori mediani delle curve di sopravvivenza o delle curve di tempo libero da progressione di malattia relative alle tre associazioni chemioterapiche studiate [18].

Lo studio di Scagliotti, tuttavia, evidenziava anche che le percentuali di sopravvivenza al termine dei due anni di follow-up erano del 5% nel caso dell'associazione VC, dell'11% nel caso di GC e del 16% nel caso di PCb [18]. La nostra simulazione del modello e, in particolare, l'analisi di sensibilità probabilistica hanno dimostrato che le differenze nel tempo di sopravvivenza medio (YOLs) tra le tre alternative, benché siano minime, possono essere considerate altamente significative quando il campione di pazienti è elevato. Lo studio di Scagliotti, poi, dimostrava alcune differenze significative nel profilo di tollerabilità delle tre combinazioni studiate e in alcune dimensioni della qualità di vita [18].

L'insieme di questi dati hanno fornito la base razionale per costruire il nostro modello decisionale e per attuare un'analisi costo-efficacia.

Il modello decisionale da noi implementato è molto flessibile, potendo gestire analisi costo-efficacia e minimizzazione dei costi secondo le prospettive di diversi decisori. I principali fattori di rigidità del modello consistono nella indisponibilità di altre matrici dei parametri di probabilità di transizione tra stati, necessarie per ampliare l'analisi farmacoeconomica ad altre associazioni chemioterapiche non incluse nello studio di Scagliotti e collaboratori [18].

In questo studio abbiamo condotto, in linea prioritaria, un'analisi costo-efficacia secondo la prospettiva fondamentale del SSN italiano. Pertanto, abbiamo incluso nell'analisi tutti i costi diretti sanitari, ritenuti differenziali tra i tre protocolli, e abbiamo stimato l'onere del loro accumulo a carico del SSN nell'arco

temporale di 2 anni a partire dall'inizio della chemioterapia di I° linea.

I costi sono stati valorizzati secondo il criterio della costo-opportunità in base ai prezzi e alle tariffe valide in Italia nel giugno 2005.

Come scenario base abbiamo ipotizzato che la chemioterapia di I° linea dei pazienti NSCLC modificasse i costi diretti sanitari attribuiti al SSN non solo durante la permanenza nello stato TREM, ma anche durante la permanenza nello stato RESC e PROG.

In subordine, abbiamo anche analizzato la costo-efficacia delle tre alternative secondo uno scenario semplificato, costruito sull'ipotesi che la chemioterapia di I° linea avesse ricadute solo sui costi accumulati durante la permanenza nello stato TREM.

La struttura dei costi diretti sanitari da noi adottata per stimare i costi a carico del SSN durante la permanenza nello stato TREM è in parte simile a quella usata nello studio di S. Novello e collaboratori [31]. Identica è la struttura dei costi di acquisto dei farmaci antitumorali a carico dell'ospedale e praticamente identica è la struttura dei costi delle reazioni avverse a questi farmaci, che noi abbiamo suddiviso in costi per ricoveri e costi per trattamenti domiciliari o ambulatoriali. La struttura dei costi di somministrazione degli antitumorali è uguale per l'assunto di base che sia avvenuta sempre in regime di Day-Hospital, ma differisce nel dettaglio: nel nostro modello abbiamo descritto in modo analitico le tre componenti fondamentali di questa operazione, ossia i costi dei materiali, i costi del lavoro del personale sanitario e i costi fissi della struttura Day-Hospital, mentre nello studio di Novello si assume un costo forfetario per ogni giorno di accesso.

Infine, tra i costi del trattamento chemioterapico il nostro modello ha incluso altre due voci non esplicitate chiaramente nell'analisi dei costi di Novello e collaboratori: il costo della premedicazione e il costo del monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale dei pazienti in terapia antitumorale.

Lo studio di Novello e collaboratori raggruppa in un'unica categoria ("4. costi di altre risorse mediche") alcune voci di costo che noi abbiamo distribuito diversamente. In particolare, nel nostro modello il costo delle radioterapie è stato convenzionalmente attribuito al costo diretto sanitario accumulato nello stato RESC, insieme al costo delle chemioterapie di II° linea o di salvataggio, valorizzate secondo le frequenze e le tipologie indicate nello studio di Scagliotti e collaboratori [18].

Nello studio di Novello e collaboratori non vengono considerati i costi delle chemioterapie di II° linea, e neppure i costi delle terapie palliative necessarie durante la progressione di malattia.

La nostra analisi dei costi è stata impostata a criteri più generali e naturalistici, nel tentativo

di rappresentare più fedelmente l'insieme dei costi che gravano sul SSN come conseguenza della diversa chemioterapia di I° linea adottata nei pazienti affetti da NSCLC. In particolare abbiamo cercato di svincolare il più possibile la struttura dei costi sanitari da fattori correlati al protocollo sperimentale.

La nostra analisi dei costi diretti sanitari attribuiti allo stato TREM conferma a grandi linee i risultati ottenuti da Novello e collaboratori [31]. In entrambi gli studi il costo medio totale/paziente indotto sul SSN dal trattamento con GC è inferiore, nell'ordine, a quello di VC e a quello di PCb. Tuttavia, nel nostro studio i costi di trattamento con GC (8.521 euro), VC (9.959 euro) e PCb (12.013 euro) risultano sensibilmente superiori a quelli stimati da Novello e collaboratori (rispettivamente di 8.094 euro, 9.320 euro e 11.203 euro) [31]. Questo risultato è dovuto verosimilmente a due fattori: la struttura dei costi non perfettamente sovrapponibile e la stima del costo di acquisto ospedaliero dei farmaci antitumorali, che nel nostro modello corrisponde al prezzo massimo di cessione applicabile agli ospedali nel giugno 2005. In realtà i singoli ospedali possono ottenere ulteriori sconti sull'acquisto di questi farmaci, ma tali sconti sono molto variabili da caso a caso. Abbiamo, pertanto, preferito assumere un atteggiamento conservativo nella valorizzazione del costo di acquisto dei chemioterapici, al fine di consentire un confronto farmaco-economico più equilibrato e generalizzabile, pur consapevoli del fatto che il singolo ospedale possa ottenere ulteriori significativi risparmi sull'acquisto dei farmaci inclusi in questa analisi.

Il costo di acquisto dei farmaci antitumorali risulta nettamente differente per i tre protocolli e rappresenta il principale fattore determinante il risultato di tutte le analisi farmaco-economiche condotte in questo studio.

L'elevato costo di acquisto dell'associazione PCb viene in gran parte controbilanciato, ma non neutralizzato, dai minori costi dovuti alla somministrazione, alla premedicazione e agli eventi avversi. L'associazione PCb ha il vantaggio di essere somministrata una sola volta per ciclo chemioterapico, mentre all'estremo opposto l'associazione VC richiede 4 accessi al Day-Hospital. Il costo delle reazioni avverse, e soprattutto dei ricoveri da queste indotti, pesano in modo nettamente differenziato sui costi di trattamento dei tre protocolli. Il costo delle reazioni avverse stimato per VC è circa 9 volte superiore al costo di acquisto, mentre il costo delle reazioni avverse da PCb è solo circa il 75% del costo di acquisto.

Il costo di acquisto di paclitaxel dovrebbe, tuttavia, scendere dagli attuali 3,12 euro/mg a 1,05 euro/mg per pareggiare il costo totale di trattamento con GC e a 1,82 euro/mg per pareggiare il costo totale di trattamento con VC.

I risultati da noi ottenuti circa i costi totali di trattamento con le tre alternative concordano, nella sostanza, con quelli di alcuni altri studi farmaco-economici pubblicati sul medesimo tema negli ultimi anni [26-30]. Tutti questi studi, tuttavia, non vanno oltre la semplice analisi dei costi diretti sanitari associati al trattamento chemioterapico secondo la tecnica di minimizzazione dei costi e trascurano completamente altri costi diretti sanitari indotti dalla chemioterapia nelle fasi di salvataggio e di progressione della malattia.

I costi diretti sanitari accumulati durante la permanenza negli stati RESC e PROG costituiscono circa dal 32% (VC e PCb) al 42 % (GC) del costo diretto sanitario totale stimato a carico del SSN italiano in base al nostro modello. La loro inclusione nella stima dei costi diretti sanitari non modifica l'ordine precedentemente osservato con i soli costi di trattamento. Il trattamento più costoso per il SSN risulta essere ancora l'associazione PCb e la meno costosa l'associazione GC, ma la distanza tra GC e VC è ridotta.

La differenza nei tre protocolli dei costi diretti sanitari accumulati durante la permanenza nello stato RESC e nello stato PROG giustifica l'opportunità di includerli nel conteggio totale dei costi a carico del SSN. In particolare, le differenze di tali costi attribuiti allo stato RESC dipendono dalla diversa frequenza delle radioterapie e dei vari protocolli adottati per le chemioterapie di II° linea. Invece, le differenze tra protocolli dei costi sanitari accumulati nello stato PROG sono direttamente correlate alla differente probabilità di permanere in questo stato transitorio di malattia nell'arco di tempo considerato nel modello: i soggetti trattati inizialmente con VC hanno una minore probabilità, mentre quelli trattati con PCb hanno una maggiore probabilità e quelli trattati con GC hanno una probabilità intermedia, come evidenziato anche dalla differente percentuale di sopravvissuti a due anni.

Il solo confronto dei costi non è un metodo adeguato per trarre decisioni valide quando i trattamenti confrontati inducano anche guadagni differenti in anni di vita (YOLs).

L'analisi costo-efficacia, condotta nella prospettiva del SSN mediante la simulazione deterministica dello scenario base, indica che l'alternativa VC è più costosa e meno efficace dell'alternativa GC, ed è perciò da scartare perché non conveniente. D'altra parte, l'associazione GC è meno costosa ma anche meno efficace di PCb e tra queste due alternative residue non esiste una chiara dominanza. In questo caso il criterio decisionale è rappresentato dal confronto tra rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) ed un valore convenzionale di WTP ritenuto conveniente o anche solo accettabile per il decisore.

Considerando i costi diretti sanitari totali a carico del SSN italiano, quando si sceglie PCb invece di GC si può ottenere un YOL aggiuntivo con un costo di 52.326 euro. Tale valore ICER è di poco superiore alla soglia di WTP stabilita a priori per definire la scelta come conveniente, ma è nettamente inferiore alla soglia WTP stabilita per definire la scelta come accettabile.

Le analisi di sensibilità condotte sia con stima deterministica, assumendo uno scenario semplificato dei costi, sia con stima probabilistica, considerando le numerose fonti di variabilità e di incertezza dei parametri, hanno pienamente confermato la robustezza delle conclusioni stabilite con la simulazione deterministica del modello base.

CONCLUSIONI

L'analisi dei costi, attuata nella prospettiva del SSN, indica che il trattamento di I° linea con l'associazione paclitaxel/carboplatino nei pazienti affetti da NSCLC è più costoso rispettivamente del trattamento con VC e con GC.

L'associazione PCb è tuttavia anche più efficace delle altre due alternative.

Nella prospettiva del SSN italiano l'associazione VC è dominata perché risulta essere contemporaneamente più costosa e meno efficace di almeno una delle altre due alternative.

Al contrario tra PCb e GC non esiste una chiara dominanza e l'alternativa PCb può essere considerata accettabile per il SSN, poiché consente di ottenere un YOL aggiuntivo ad un costo inferiore al relativo valore soglia di WTP convenzionalmente stabilito.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64
2. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet* 2000; 355: 479-485
3. Ettinger DS. Is there a preferred combination chemotherapy regimen for metastatic non-small cell lung cancer? *Oncologist* 2002; 7: 226-33
4. Mather D, Sullivan SD, Parasuraman TV. Beyond survival: economic analyses of chemotherapy in advanced inoperable NSCLC. *Oncology* (Huntingt) 1998; 12:199-209
5. Ihde DC. Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1434-1441
6. Bunn PA Jr. The treatment of non-small cell lung cancer: Current perspectives and controversies, future directions. *Semin Oncol* 1994; 21:49-59
7. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909
8. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:2459-2465
9. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs. cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:122-130
10. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3390-3399
11. Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomised trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:1451-1457
12. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin vs. etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:623-631

13. Van Meerbeeck JP, Smit E, Lianes P, et al. A EORTC randomized phase III trial of three chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:308a
14. Kelly K, Crowley J, Bunn Jr PA, et al. Randomised phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs. vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:3210-3218
15. Sederholm C. Gemcitabine vs. gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: preliminary findings in a phase III trial of the Swedish Lung Cancer Study Group. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl. 9):50-54
16. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C, et al. Paclitaxel plus carboplatin vs. gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3578-3585
17. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
18. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. for the Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:4285-4291
19. Clegg A, Scott DA, Hewitson P, et al. Clinical and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, and vinorelbine in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax* 2002; 57:20-28
20. Evans WK, Will BP, Berthelot JM, Earle CC. Cost of combined modality interventions for stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3038-48
21. Earle CC, Coyle D, Evans WK. Cost-effectiveness analysis in oncology. *Ann Oncol* 1998; 9:475-482
22. Earle CC, Evans WK. Cost-effectiveness of paclitaxel plus cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80:815-20
23. Sacristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R, et al. Economic evaluation in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28:97-107
24. Billingham LJ, Bathers S, Burton A, et al. Patterns, costs and cost-effectiveness of care in a trial of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37:219-225
25. Szczepura A. Healthcare outcomes: gemcitabine cost-effectiveness in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 38:21-28
26. Lees M, Aristides M, Maniadakis N, et al. Economic evaluation of gemcitabine alone or in combination with cisplatin in the treatment of non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:325-337
27. Ramsey SD, Moinpour CM, Lovato LC, et al. Economic analysis of vinorelbine plus cisplatin vs. paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:291-297
28. Chen Y-M, Perng R-P, Lee Y-C, et al. Paclitaxel plus carboplatin, compared with paclitaxel plus gemcitabine, shows similar efficacy while more cost-effective: a randomized phase II study of combination chemotherapy against inoperable non-small-cell lung cancer previously untreated. *Ann Oncol* 2002; 13:108-115
29. Rubio-Terrés C, Tisaire JL, Kobina S, Moyano A. Cost-minimisation analysis of three regimens of chemotherapy (docetaxel-cisplatin, paclitaxel-cisplatin, paclitaxel-carboplatin) for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 35: 81-89
30. Schiller J, Tilden D, Aristides M, et al. Retrospective cost analysis of gemcitabine in combination with cisplatin in non-small cell lung cancer compared to other combination therapies. *Lung Cancer* 2004; 43:101-112,
31. Novello S, Kielhorn A, Stynes G, Selvaggi G, De Marinis F, Maestri A, et al. Cost-minimisation analysis comparing gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin and vinorelbine/cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in Italy. *Lung Cancer* 2005; 48, 379-387
32. Chouaid C, Molinier L, Combescure C, et al. Economics of the clinical management of lung cancer in France: an analysis using Markov model. *Br J Cancer* 2004; 90: 397-402
33. Craig B, Black M, Sendi P. Uncertainty in Decision Models Analyzing Cost-Effectiveness. *Med Decis Making* 2000; 20: 134-136
34. Halpern E, Weinstein M, Hunink M, Gazelle GS. Representing First- and Second-order Uncertainties by Monte Carlo Simulation for Groups of Patients. *Med Decis Making* 2000; 20: 314-322