



ORIGINAL
RESEARCH

Valutazione dei costi del primo anno di terapia per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico con chemioterapia più avelumab vs chemioterapia più *best supportive care* tramite un modello di *cost of care*

Daniela Paola Roggeri¹, Alessandro Roggeri¹, Anna Maria Provenzano²,
Francesca Ludovica Boffo², Roberto Iacovelli^{3,4}

¹ ProCure Solutions snc, Nembro (BG), Italy

² Merck Serono S.p.A., Roma, Italy

³ UOC Oncologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

⁴ Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università cattolica del Sacro Cuore, Roma

ABSTRACT

BACKGROUND: Avelumab is indicated as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) who are progression free following platinum-based chemotherapy. This study aimed to estimate the direct medical costs of treating patients with la/mUC, from Italian National Health Service (NHS) perspective.

METHODS: A model was developed to estimate the healthcare costs for the first year of treatment with platinum-based chemotherapy as induction therapy followed by maintenance with avelumab and best supportive care (BSC) (avelumab + BSC) vs platinum-based chemotherapy as induction therapy followed by best supportive care (BSC). At the end of first-line treatment (including maintenance) or at disease progression, patients may receive subsequent active treatment or BSC. Estimates of patient survival is determined by the published overall survival (OS) of the systemic treatment received in the first-line setting. Costs and tariffs valid as of 2024—including drug acquisition and administration, disease management and adverse event (AE) management—were calculated, including subsequent therapy costs, according to treatment duration, AEs risk, disease monitoring, progression-free survival and OS. Unit costs used are ex-factory prices net of mandatory price reductions for drugs and reimbursement rates, and DRGs for healthcare services and admissions.

RESULTS: While the introduction of avelumab as first-line maintenance therapy is associated with an increase in annual drug expenditure in this setting (49,710€), the overall impact on healthcare expenditure is relatively modest (21,241€/year). The avelumab + BSC arm demonstrated significant reductions in costs related to subsequent therapies (-22,385€/year) and disease monitoring and management (-6,287€/year). The impact on drug administration costs was minimal (126€/year), as was the incremental cost related to AEs (77€/year), highlighting avelumab's favorable tolerability profile.

CONCLUSIONS: The estimated increase in direct healthcare costs resulting from the use of avelumab as a first-line maintenance treatment, support its use as SoC in patients who receive 1L platinum-based chemotherapy and are progression free. Understanding the economic burden associated with la/mUC treatments may facilitate informed decisions, their selection and optimal sequencing.

Keywords

Urothelial carcinoma; Costs; Avelumab

INTRODUZIONE

In Italia nel 2024 sono stati diagnosticati 31.016 nuovi casi di tumore della vescica (80% maschi e 78% femmine) e risultano essere 300.200 le persone viventi dopo una diagnosi di questo tipo di tumore. I dati più aggiornati disponibili a livello italiano relativamente alla mortalità si riferiscono al 2022, anno in cui sono stati stimati 8.300 decessi a causa di tumore della vescica (6.400 maschi e 1.900 femmine) [1].

Corresponding author

Alessandro Roggeri
alessandro.roggeri@procuresolutions.it

Received 14 May 2025

Accepted 23 July 2025

Published 04 August 2025



Il carcinoma uroteliale, con oltre il 90% dei casi, è il più comune tipo istologico di neoplasia vescicale. La prognosi nei pazienti con carcinoma uroteliale (UC) localmente avanzato o metastatico è sfavorevole: il tasso di sopravvivenza globale (OS) a 5 anni nei pazienti con diagnosi di malattia metastatica è dell'8% [2].

Avelumab è indicato in monoterapia per il trattamento di mantenimento di prima linea di pazienti adulti affetti da UC localmente avanzato o metastatico senza progressione dopo chemioterapia a base di platino. L'efficacia e la sicurezza di avelumab in questo setting sono state valutate nello studio registrativo di fase 3 JAVELIN Bladder 100 in cui il trattamento di mantenimento con avelumab è stato confrontato con la best supportive care (BSC) [3,4].

I risultati di questo studio hanno definito un nuovo standard terapeutico dimostrando la superiorità della terapia di mantenimento con avelumab rispetto alla BSC in pazienti affetti da UC avanzato, in stabilità o risposta dopo una prima linea (1L) di chemioterapia con sali di platino e gemcitabina (4-6 cicli), indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

Nell'analisi primaria, con un follow-up mediano di oltre 19 mesi, l'endpoint primario è stato raggiunto nell'intera popolazione con una OS significativamente prolungata nel gruppo avelumab + BSC rispetto al gruppo di controllo (OS mediana 21,4 mesi vs 14,3 mesi, rispettivamente; HR 0,69; $p=0,001$). Anche la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) è risultata significativamente prolungata nei pazienti trattati in mantenimento con avelumab + BSC vs solo BSC (3,7 mesi vs 2,0 mesi rispettivamente; HR 0,62; $p<0,0001$). I risultati aggiornati, con un follow-up mediano di almeno 38 mesi, confermano il prolungamento della OS nella popolazione complessiva di pazienti trattati con avelumab + BSC vs BSC (23,8 mesi vs 15,0 mesi; HR 0,76; $p=0,0036$) così come il prolungamento della PFS (5,5 mesi vs 2,1 mesi; HR 0,54; $p<0,0001$).

Un'analisi esplorativa [5] ha mostrato che i vantaggi legati alla terapia con avelumab + BSC vs BSC erano indipendenti dal tipo di chemioterapia di prima linea ricevuta: gemcitabina + cisplatino (gem/cis, HR per OS 0,79) o gemcitabina + carboplatino (gem/carbo, HR per OS HR 0,69). La valutazione dei *Patient Reported Outcome* (PRO) ha inoltre dimostrato che i vantaggi sopra riportati si verificavano con un impatto minimo sulla qualità di vita dei pazienti.

A entrambe le rilevazioni, il profilo di sicurezza di avelumab è risultato coerente con quanto già noto da precedenti studi [6] in cui il farmaco era utilizzato in monoterapia, senza che emergessero nuovi segnali di sicurezza.

Il programma di uso compassionevole READY [7], condotto in Italia su 414 pazienti con UC avanzato, ha riportato dati di efficacia (OS dall'inizio della terapia con avelumab pari a 26,22 mesi e PFS pari a 7,63 mesi) e sicurezza che confermano i dati di efficacia riportati nello studio registrativo JAVELIN Bladder 100 sul lungo periodo (OS 23,8 mesi e PFS 5,5 mesi). Nella popolazione dello studio READY in cui il dato era disponibile (377 soggetti), l'OS a partire dall'inizio della terapia di prima linea è stata pari a 30,86 mesi, allineata con quanto già rilevato nello studio JAVELIN Bladder 100 (29,7 mesi). I dati dell'esperienza di *real-world evidence* (RWE) francese AVENANCE [8] su una popolazione eterogenea di 595 pazienti, confermano ulteriormente il profilo di efficacia (OS 21,3 mesi e PFS 5,7 mesi) e sicurezza di avelumab rilevato nello studio JAVELIN Bladder 100. Dati recenti su un campione pari a circa il 55% dei pazienti partecipanti allo studio di RWE francese, dimostrano un beneficio nel prolungamento della sopravvivenza a 41,5 mesi per coloro ($n = 55$ pazienti) che a seguito di mantenimento con avelumab hanno ricevuto un trattamento in 2L con enfortumab vedotin.

Ulteriori dati presentati ad ESMO 2024 in una *post hoc* analisi dello studio JAVELIN Bladder-100 [9] hanno esaminato la possibilità di ottenere un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti affetti da UC metastatico che in assenza di progressione da chemioterapia a base di platino hanno ricevuto ≥ 1 o ≥ 2 anni di mantenimento con avelumab. Per i pazienti che hanno ricevuto un anno di trattamento di mantenimento di 1L con avelumab (118/344; 34,3% dei pazienti trattati), l'analisi dimostra una probabilità di ottenere 1 e 2 anni aggiuntivi di OS pari al 93,2% e 79,6% rispettivamente; tale analisi, estesa alla popolazione che ha beneficiato del trattamento di mantenimento di 1L con avelumab per 2 anni (68/344; 19,8%), dimostra una probabilità di estendere il beneficio in termini di OS di ulteriori 12 e 18 mesi pari al 95,8% e 90,3%, rispettivamente. Tale analisi, unitamente all'approfondimento sul basso impatto del farmaco sugli eventi avversi correlati al trattamento di grado ≥ 3 , conferma avelumab come trattamento efficace e sicuro che massimizza e consolida i risultati ottenuti dal trattamento chemioterapico di 1L a base di sali di platino.

Di seguito viene presentato un modello di *cost of care* volto a valutare l'impatto di avelumab sui costi sanitari in carico al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) relativi al primo anno di trattamento in pazienti con UC localmente avanzato o metastatico non in progressione dopo

chemioterapia a base di platino. Questo modello, essendo focalizzato su un orizzonte temporale di un anno, consente una pianificazione della spesa accurata in quanto non necessita di estrapolazioni di lungo periodo e relative assunzioni.

METODI

È stato sviluppato un modello di *cost of care* per confrontare i costi sanitari associati alle diverse opzioni terapeutiche disponibili in prima linea e in mantenimento per il trattamento di pazienti con UC localmente avanzato o metastatico non in progressione da chemioterapia a base di platino.

Considerando che avelumab è l'unico farmaco disponibile come trattamento di mantenimento di 1L in pazienti non in progressione da chemioterapia, i trattamenti che sono stati messi a confronto nel modello sono i seguenti:

- chemioterapia a base di platino come trattamento di induzione seguita da mantenimento con avelumab e BSC (avelumab + BSC);
- chemioterapia a base di platino come trattamento di induzione seguito da BSC (braccio BSC).

Il periodo di osservazione del modello inizia con il primo giorno di trattamento con la terapia di induzione di prima linea (chemioterapia) e termina dopo 12 mesi.

L'orizzonte temporale e la tipologia di analisi scelti, sono volti a fornire alle autorità sanitarie uno strumento di programmazione di breve periodo che utilizzi dati il più possibile oggettivi senza la necessità di estrapolazioni di lungo periodo e assunzioni che renderebbero le previsioni meno accurate. Inoltre, va considerato che nella popolazione target ci si attende, nel breve-medio periodo, la disponibilità di altri farmaci e, di conseguenza una modifica del mercato di riferimento che renderebbe i risultati su un orizzonte temporale più prolungato inadatti a rappresentare il futuro ambiente competitivo.

Durante il periodo coperto dal modello, si ipotizza che i pazienti ricevano un trattamento di 1L di induzione con chemioterapia a base di platino e al termine, nel caso non siano in progressione, che questo venga seguito da mantenimento con avelumab o BSC; dopo l'interruzione del trattamento di 1L (incluso mantenimento) o progressione della malattia (a seconda di quale dei due eventi si verifichi più tardi) una parte dei pazienti riceve un trattamento successivo (trattamento attivo o BSC fino al decesso) coerentemente con quanto rilevato nello studio registrativo di avelumab JAVELIN Bladder 100 [3,4]. La sopravvivenza del paziente è determinata dalla OS del trattamento sistemico ricevuto in prima linea.

L'analisi considera il punto di vista del SSN e si focalizza su un orizzonte temporale costituito dal primo anno di terapia a partire dal trattamento di 1L di induzione e non considerando i costi sostenuti oltre i 12 mesi dall'inizio del trattamento. Vista la durata limitata dell'orizzonte temporale considerato, non è stato applicato un tasso di sconto.

Considerando il punto di vista dell'analisi (SSN), non sono stati considerati i costi sociali e altri costi indiretti, mentre sono stati inclusi nel modello i seguenti costi:

- farmaci per la prima linea di trattamento (induzione e mantenimento);
- somministrazioni;
- gestione degli eventi avversi (AE);
- monitoraggio/gestione della malattia;
- trattamenti farmacologici successivi.

I dati clinici utilizzati nel modello per la determinazione del consumo di risorse e dello stato del paziente di pre/post progressione includevano la durata del trattamento, la PFS, l'OS e gli AE.

Trattamenti di prima linea: induzione e mantenimento

Relativamente al trattamento di induzione con chemioterapia, per entrambi i bracci è stato considerato un basket costituito dai farmaci più comunemente utilizzati a livello italiano ovvero gemcitabina (89%), carboplatino (31%) e cisplatino (46%) [10].

Coerentemente con la prospettiva dell'analisi (SSN) e con la popolazione target della presente analisi (pazienti eleggibili a trattamento di prima linea con chemioterapia a base di platino e non in progressione al termine della stessa) non sono stati considerati i trattamenti non ancora rimborsati (nivolumab + gemcitabina e cisplatino, pembrolizumab, atezolizumab), non autorizzati e non rimborsati (enfortumab vedotin + pembrolizumab).

Per la quantificazione del costo complessivo di trattamento di 1L e di mantenimento sono state utilizzate le durate mediane di trattamento rilevate nello studio registrativo JAVELIN Bladder 100 [4] e in particolare:

Farmaco	Confezione	Posologia	Prezzo ex factory netto riduzioni di legge (€)
Avelumab	1 fiala 10 ml 20 mg/ml	800 mg ogni 2 settimane	985,55
Pembrolizumab	1 fiala 4 ml 25 mg/ml	200 mg ogni 3 settimane	3.428,00
Chemioterapia			
Cisplatino	1 fiala 100 ml 1 mg/ml	70 mg/m ² ogni 3 settimane	23,23
Carboplatino	1 flaconcino 45 ml 450 mg	4,5 AUC ogni 3 settimane	118,61
Gemcitabina	1 fiala 2 g polvere per infusione	1.000 mg/m ² ai giorni 1 e 8 di ciascun ciclo da 21 giorni	121,36
Paclitaxel	1 fiala 50 ml 300 mg	175 mg/m ² ogni 2 settimane	760,12
Enfortumab vedotin	1 fiala polvere 20 mg	1,25 mg/kg ai giorni 1, 8, 15, di ciascun ciclo da 28 giorni	766,66

Tabella I. Costi unitari farmaci

- braccio chemioterapia + avelumab: trattamento di induzione con chemioterapia per 3,7 mesi seguito da mantenimento con avelumab +BSC per 5,8 mesi;
- braccio chemioterapia + BSC: trattamento di induzione con chemioterapia per 3,7 mesi seguito da mantenimento con BSC per 3,0 mesi.

Per entrambi i bracci si è considerato che l'inizio della terapia di mantenimento avvenisse dopo 5,3 mesi dall'inizio della chemioterapia come rilevato nello studio JAVELIN Bladder 100 [3].

Per tutte le linee di trattamento, il consumo di farmaci è stato stimato tenendo conto degli schemi posologici approvati e i costi di terapia sono stati stimati sulla base del numero di fiale necessarie per somministrazione non tenendo conto della possibilità di *vial sharing*, coerentemente con la normativa vigente.

Il costo totale del farmaco per mese di terapia è stato calcolato moltiplicando il costo medio farmacologico per somministrazione per la frequenza media di somministrazione al mese.

La spesa farmacologica è stata quantificata sulla base dei prezzi ex factory netti dalle riduzioni di legge riportati in Tabella I.

Considerando che per alcune opzioni di trattamento la posologia varia in base al peso, alla superficie corporea (BSA – *Body Surface Area*) e al tasso di filtrazione glomerulare, coerentemente con le linee guida AIFA per le valutazioni economiche, dove applicabili, sono stati utilizzati una BSA pari a 1,72 m² e un peso corporeo pari a 70 kg; il tasso di filtrazione glomerulare è stato considerato pari a 68,92 ml/min [3,4].

Si è ipotizzato che il costo relativo alla BSC non differisca tra i pazienti che ricevono trattamenti attivi e quelli che ricevono la sola BSC e quindi si assume che sia pari a zero.

I costi di somministrazione sono stati attribuiti sulla base del numero e della tipologia di somministrazione utilizzando la tariffa vigente relativa alla iniezione e infusione di antitumorali, escluso farmaco (pari a 10€) per tutti i farmaci [12].

Trattamenti seguenti alla prima linea

Dopo la progressione o l'interruzione del trattamento di prima linea (se successiva alla progressione), il modello considera che il 52,9% dei pazienti nel braccio avelumab + BSC e il 72% dei pazienti nel braccio BSC ricevano trattamenti successivi attivi, coerentemente

con quanto rilevato nello studio registrativo di avelumab JAVELIN Bladder 100 [4].

La distribuzione dei trattamenti seguenti per tipo di trattamento di prima linea (basata sull'opinione di un esperto clinico) e la rispettiva durata (JAVELIN Bladder 100) sono riportate in Tabella II.

I costi di acquisizione modellizzati, calcolati moltiplicando il costo medio ponderato dei trattamenti successivi per la durata media ponderata degli stessi, sono stati attribuiti ad ogni paziente che accede a questa linea di trattamento in funzione della terapia di prima linea ricevuta. Dato che il modello

Trattamento di prima linea	Pembrolizumab	Paclitaxel	Enfortumab vedotin
Chemioterapia+ avelumab			
% pazienti	–	30,40	69,60
Durata di terapia (mesi) ¹	–	3,68	5
Chemioterapia+ BSC			
% pazienti	66,70	6,70	26,60
Durata di terapia (mesi) ¹	5,71	3,82	5

Tabella II. Distribuzione e durata trattamenti seguenti per tipo di trattamenti di prima linea

¹ Durata nei pazienti che hanno ricevuto qualsiasi trattamento antitumorale successivo, indipendentemente dalle linee BSC: best supportive care

cattura i costi solo fino a un anno dall'inizio della terapia di prima linea di induzione, la durata dei costi dei trattamenti successivi viene applicata a partire dalla progressione della malattia o dalla fine del trattamento iniziale (se successiva) ed è comunque limitata dai 12 mesi di osservazione.

Per questa categoria di trattamenti non sono stati considerati gli impatti sugli esiti clinici e di sicurezza e sono stati valorizzati solo i costi farmacologici e di somministrazione.

Alla percentuale di pazienti non trattati con un trattamento attivo successivo alla prima linea che ha ricevuto BSC dopo la progressione sono stati attribuiti i soli costi del monitoraggio della malattia.

Costo di monitoraggio e gestione della malattia

I costi di gestione della malattia sono stati applicati per una durata di un anno o fino al decesso, se la OS era inferiore a 12 mesi. La frequenza dei monitoraggi e delle attività necessarie per la gestione della malattia sono state valutate in funzione della fase della malattia (pre- e post-progressione) e dello status di trattamento/non trattamento e in particolare:

- fase pre-progressione, in corso di trattamento: applicata durante il periodo libero da progressione quando i pazienti sono ancora in trattamento e valutata separatamente per tipo terapia di prima linea (induzione con chemioterapia e mantenimento con avelumab o BSC);
- monitoraggio pre-progressione, non in trattamento: applicata durante il periodo libero da progressione mentre i pazienti non sono in trattamento;
- progressione incidente (costo una tantum): applicato come costo una tantum al momento della progressione della malattia;
- post-progressione, in trattamento successivo attivo: applicato ai pazienti che ricevono un trattamento successivo dal momento della progressione della malattia fino alla fine dell'anno o alla OS, se più breve;
- post-progressione, non in trattamento attivo (BSC): applicato ai pazienti che ricevono le migliori cure di supporto dal momento della progressione della malattia fino alla fine dell'anno o fino alla OS, se più breve.

La frequenza dei singoli monitoraggi previsti nelle diverse fasi della malattia e per i diversi bracci, basata sull'opinione di un esperto clinico, è riportata nelle Tabelle III e IV.

I monitoraggi sono stati quantificati sulla base delle tariffe nazionali di rimborso 2023 come riportato in Tabella V.

I costi mensili per ciascuna fase sono stati calcolati moltiplicando le risorse sanitarie utilizzate per i relativi costi unitari.

Prestazione	Pre-progressione, in trattamento							
	Chemioterapia (I) + avelumab + BSC (M)				Chemioterapia (I) + BSC (M)			
	Chemioterapia (I)		Avelumab + BSC (M)		Chemioterapia (I)		BSC (M)	
	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese
Visita oncologica	100	2,67	100	2,00	100	2,67	100	0,33
TC torace	90	0,67	90	0,33	90	0,67	90	0,33
TC addome e pelvi	60	0,67	60	0,33	60	0,67	60	0,33
MRI addome e pelvi	30	0,67	30	0,33	30	0,67	30	0,33
Scintigrafia ossea	50	0,33			50	0,33	50	0,33
PET-CT	10	0,67	10	0,33	10	0,67	10	0,33
Emocromo	100	2,67	100	2,00	100	2,67	100	0,33
Test di funzionalità epatica	100	2,67	100	2,00	100	2,67	100	0,33
Test di funzionalità renale	100	2,67	100	2,00	100	2,67	100	0,33
Test di funzionalità della tiroide	–	–	100	1,00	–	–	–	–
LDH	100	2,67	100	2,00	100	2,67	100	0,33

Tabella III. Monitoraggi periodo di trattamento di prima linea pre progressione

BSC: Best Supportive Care; I: induzione; LDH: lattato deidrogenasi; M: mantenimento; MRI: risonanza magnetica; TC: tomografia computerizzata

Prestazione	Pre-progressione, non in trattamento		Al momento della progressione		Post-progressione, in trattamento successivo attivo		Post-progressione, non in trattamento (BSC)	
	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese	% pazienti	Frequenza per mese
Visita oncologica	100	0,3	100	1,0	100	2,67	100	1,0
Visita specialistica	-	-	30	1,0	-	-	-	-
TC torace	90	0,3	-	-	90	0,67	-	-
TC addome e pelvi	60	0,3	-	-	60	0,67	-	-
MRI addome e pelvi	30	0,3	-	-	30	0,67	-	-
Scintigrafia ossea	50	0,3	-	-	50	0,33	-	-
PET-CT	10	0,3	20	1,0	10	0,67	-	-
emocromo	100	0,3	-	-	100	2,67	100	1,0
Test di funzionalità epatica	100	0,3	-	-	100	2,67	100	1,0
Test di funzionalità renale	100	0,3	-	-	100	2,67	100	1,0
LDH	100	0,3	-	-	100	2,67	100	1,0
Ricovero	-	-	5	1,0	-	-	5	1,0
Visita cure palliative	-	-	20	1,0	-	-	30	1,0
Hospice	-	-	10	14,0	55	14,00	55	14,0
Radioterapia	-	-	-	-	-	-	15	3,0

Tabella IV. Monitoraggi periodo post trattamento di prima linea

BSC: Best Supportive Care; LDH: lattato deidrogenasi; MRI: risonanza magnetica; TC: tomografia computerizzata

Prestazione	Costo unitario (€)	Fonte [11,12]
Visita oncologica	16,20	cod. 89.01.F visita oncologica di controllo
Visita specialistica	16,20	cod. 89.01 visita di controllo
TC torace	77,65	cod. 87.41 TC del torace
TC addome e pelvi	103,65	cod. 88.01.5 TC dell' addome completo
MRI addome e pelvi	120,05	cod. 88.95.4 RM di addome inferiore e scavo pelvico. Incluso: relativo distretto vascolare
Scintigrafia ossea	310,00	cod. 92.18.1 scintigrafia globale corporea con indicatori positivi di neoplasia o di flogosi
PET-CT	1.094,00	cod. 92.18.c tomografia ad emissione di positroni [PET] globale corporea con fdg
Emocromo	6,10	91.49.2 prelievo di sangue venoso + 90.62.2 emocromo: esame emocromocitometrico e conteggio leucocitario differenziale
Test di funzionalità epatica	10,00	91.49.2 prelievo di sangue venoso; cod. 90.04.5 alanina aminotransferasi (ALT) (GPT) + 90.09.2 aspartato aminotransferasi (AST) (GOT) + 90.25.5 gamma-glutamyl-transferasi (GGT) + 90.10.5 bilirubina reflex diretta e indiretta + 90.23.5 fosfatasi alcalina + 90.29.2 lattato deidrogenasi (LDH)
Test di funzionalità renale	10,60	91.49.2 prelievo di sangue venoso; 90.16.3 creatinina + 90.44.1 urea + 90.40.4 sodio + 90.37.4 potassio + 90.13.3 cloruro + 90.11.4 calcio totale + 90.24.3 fosfato inorganico (fosforo)
Test di funzionalità della tiroide	11,60	91.49.2 prelievo di sangue venoso; 90.42.1 tireotropina [TSH] + 90.43.3 triiodotironina libera (FT3) + 90.42.3 tiroxina libera (FT4).
LDH	4,75	91.49.2 prelievo di sangue venoso; 90.29.2 lattato deidrogenasi (LDH)
Ricovero	4.006,00	DRG 318 Neoplasie del rene e delle vie urinarie con CC
Visita cure palliative	16,20	89.01.R visita di controllo per cure palliative.
Hospice	280,60	Regione Lombardia Deliberazione n° XI / 6991 del 22/09/2022
Radioterapia	450,00	92.24.A radioterapia stereotassica con riposizionamento on line del bersaglio. 10 sedute e oltre 4.500€

Tabella V. Costi unitari prestazioni di monitoraggio e gestione della malattia

LDH: lattato deidrogenasi; MRI: risonanza magnetica; TC: tomografia computerizzata

Eventi avversi

Per i trattamenti di prima linea e di mantenimento sono stati considerati i seguenti AE di grado 3 o superiore:

- induzione con chemioterapia: eventi correlati al trattamento verificatisi in almeno il 5% dei pazienti, aggiustati proporzionalmente per la durata della terapia [13];
- avelumab mantenimento: eventi verificatisi in almeno il 5% dei pazienti [4]; relativamente agli eventi immuno-mediati, sono stati considerati tutti gli eventi di grado maggiore o uguale a 3 a prescindere dalla frequenza [3];
- BSC: eventi verificatisi in almeno il 5% dei pazienti [3].

La frequenza degli eventi considerata per braccio di trattamento è riportata in Tabella VI.

I costi unitari degli eventi sono stati quantificati sulla base delle prestazioni cliniche necessarie per la gestione degli stessi e in particolare come media dei DRG relativi ai ricoveri e delle tariffe relative a visite ed esami [11,12] ponderate per la proporzione di pazienti che utilizza tali prestazioni (stimata sulla base dell'opinione di un esperto clinico).

La proporzione di pazienti che accedono alle diverse prestazioni, il loro costo unitario e il costo medio per evento sono riportati in Tabella VII.

Per la valorizzazione dei costi di gestione degli AE, le probabilità di incorrere negli eventi sono state moltiplicate per il costo unitario di gestione degli stessi. I costi relativi agli AE sono stati attribuiti alla percentuale di pazienti che vi incorrono come costi una tantum all'inizio del trattamento.

PFS e OS

La PFS e la OS sono state utilizzate per determinare la durata degli stati pre-/post-progressione per la valorizzazione dei monitoraggi, della gestione della malattia e dei successivi costi di trattamento. Gli input di PFS e OS nel modello sono tratti dallo studio registrativo di avelumab JAVELIN bladder 100 [3,4]. Poiché gli studi clinici sui trattamenti di mantenimento di

Eventi avversi	Chemioterapia + avelumab (%)		Chemioterapia + BSC (%)	
	Chemioterapia (I)	Avelumab (M)	Chemioterapia (I)	BSC (M)
Fatigue /Affaticamento	3,79	1,70	3,79	0,60
Diarrea	0,63	0,60	0,63	0,30
Infezione delle vie urinarie	0,00	4,40	0,00	2,60
Anemia	28,34	4,10	28,34	2,90
Riduzione della conta piastrinica	5,87	0,00	5,87	0,00
Trombocitopenia	17,51	0,00	17,51	0,00%
Rash	0,00	0,60	0,00	0,00
Riduzione neutrofili	8,12	0,00	8,12	0,00
Nausea/vomito	2,53	1,20	2,53	0,60
Neutropenia	27,07	0,00	27,07	0,00
Polmonite immuno-mediata	0,00	0,29	0,00	0,00
Epatite immuno-mediata	0,00	2,03	0,00	0,00
Colite immuno-mediata	0,00	0,87	0,00	0,00
Ipotiroidismo immuno-mediato	0,00	0,29	0,00	0,00
Rash immuno-correlato	0,00	1,45	0,00	0,00
Oligoartrite	0,00	0,29	0,00	0,00
Artrite reumatoide	0,00	0,29	0,00	0,00
Iperglicemia	0,00	0,87	0,00	0,00
Pancreatite autoimmune	0,00	0,29	0,00	0,00
Miosite immuno-correlata	0,00	0,58	0,00	0,00
Sindrome di Guillain Barre immuno-correlata	0,00	0,29	0,00	0,00
Nefrite con disfunzione renale immuno-mediata	0,00	0,29	0,00	0,00

Tabella VI. Frequenza eventi avversi per braccio di trattamento

I: induzione, M: mantenimento

EA grado ≥ 3	% pazienti trattati con ricovero ordinario	Tariffa ricovero ordinario (€)	% pazienti trattati con visita ed esami	Tariffa visita ed esami (€)	Costo medio ponderato per evento avverso (€)	Fonte [11,12]
Fatigue / Affaticamento	–	–	100	38,35	38,35	Visite ed esami di laboratorio
Diarrea	20	2.465	80	38,35	523,68	DRG 182 Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età > 17 anni con CC + Visite ed esami di laboratorio
Infezione delle vie urinarie	40	2.701	60	38,35	1.103,41	DRG 320 Infezioni del rene e delle vie urinarie, età > 17 anni con CC + Visite ed esami di laboratorio
Anemia	–	–	100	72,5	72,50	Visite ed esami di laboratorio
Riduzione della conta piastrinica	–	–	100	38,35	38,35	Visite ed esami di laboratorio
Trombocitopenia	5	2.748	95	38,35	173,83	Visite ed esami di laboratorio
Rash	–	–	100	38,35	38,35	DRG 397 Disturbi della coagulazione + Visite ed esami di laboratorio
Riduzione neutrofili	–	–	100	38,35	38,35	DRG 300 Malattie endocrine con CC + Visite ed esami di laboratorio
Nausea/vomito	0	–	100	38,35	38,35	Visite ed esami di laboratorio
Neutropenia	5	–	95	38,35	223,33	Visite ed esami di laboratorio
Polmonite immuno-mediata	25	3.558	75	38,35	918,26	Visite ed esami di laboratorio
Epatite immuno-mediata	25	3.760	75	38,35	968,76	DRG 182 Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età > 17 anni con CC + Visite ed esami di laboratorio
Colite immuno-mediata	25	2.465	75	38,35	645,01	DRG 574 Diagnosi ematologiche/immunologiche maggiori eccetto anemia falciforme e coagulopatie + Visite ed esami di laboratorio
Ipotiroidismo immuno-mediato	25	3.337	75	38,35	863,01	Visite ed esami di laboratorio
Rash immuno-correlato	10	1.503	90	38,35	184,82	DRG 89 Polmonite semplice e pleurite, età > 17 anni con CC + Visite ed esami di laboratorio
Oligoartrite	0	–	100	38,35	38,35	DRG 205 Malattie del fegato eccetto neoplasie maligne, cirrosi, epatite alcolica con CC+ Visite ed esami di laboratorio
Artrite reumatoide	0	–	100	38,35	38,35	DRG 182 Esofagite, gastroenterite e miscellanea di malattie dell'apparato digerente, età > 17 anni con CC + Visite ed esami di laboratorio
Iperglicemia	30	3.337	70	38,35	1.027,95	DRG 300 Malattie endocrine con CC + Visite ed esami di laboratorio
Pancreatite autoimmune	60	2.465	40	38,35	1494,34	DRG 283 Malattie minori della pelle con CC+ Visite ed esami di laboratorio
Miosite immuno-correlata	60	940	40	38,35	579,34	Visite ed esami di laboratorio
Sindrome di Guillain Barre immuno-correlata	100	940	0	38,35	940	Visite ed esami di laboratorio
Nefrite con disfunzione renale immuno-mediata	25	3.379	75	38,35	873,51	DRG 300 Malattie endocrine con CC + Visite ed esami di laboratorio

Tabella VII. Consumo di risorse per la gestione degli eventi avversi e costi unitari

EA: evento avverso

prima linea riportano la PFS e l'OS a partire dal primo giorno di trattamento di mantenimento, è stato necessario adattare questi dati per riflettere un setting clinico completo di prima linea. A tal fine, alla PFS e all'OS riportate nello studio JAVELIN bladder 100 [3,4] è stato aggiunto l'intervallo di tempo tra la fine della chemioterapia di induzione e l'inizio del trattamento di mantenimento.

RISULTATI

Complessivamente, i costi sanitari del primo anno di trattamento dei pazienti sottoposti a prima linea con chemioterapia di induzione seguita da avelumab come mantenimento sono stimabili in 62.073€ e i costi dei pazienti sottoposti a prima linea con chemioterapia seguita da BSC sono stimabili in 40.832€ (Tabella VIII).

L'incremento di spesa sanitaria a livello annuo associato al trattamento con chemioterapia + avelumab è pertanto stimabile in 21.241€.

L'incremento di spesa derivante dal trattamento con avelumab (+49.710€) è mitigato da una riduzione nel costo dei trattamenti seguenti (-22.385€) dovuto sia alla minore proporzione di pazienti in questo braccio di trattamento che accedono a trattamenti successivi alla prima linea (52,9% vs 72%) sia al diverso mix di farmaci utilizzati (una maggiore proporzione di pazienti trattati con chemioterapia + BSC è atteso in trattamenti successivi con farmaci più costosi, come pembrolizumab ed enfortumab vedotin, rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia+avelumab).

Inoltre, va sottolineato che i costi relativi agli eventi avversi nel braccio chemioterapia+avelumab sono solo leggermente aumentati rispetto al braccio chemioterapia + BSC (+77€), a conferma del buon profilo di tollerabilità di avelumab.

In termini di costi, la spesa legata al monitoraggio e alla gestione della patologia (sia nella fase pre-progression che nella fase di progressione della malattia) risulta ridotta in maniera sostanziale nei pazienti del braccio chemioterapia + avelumab (-6.287€).

Un'analisi di sensibilità ad una via, effettuata sui parametri maggiormente soggetti a possibili variazioni, indica come le variabili con maggiore impatto sul costo annuo incrementale della terapia con chemioterapia+avelumab sono il tempo all'inizio della fase di mantenimento nel braccio chemioterapia + BSC e il prezzo di avelumab (Figura 1S nel Supplementary material).

Complessivamente, l'utilizzo di avelumab come terapia di mantenimento nei pazienti con UC localmente avanzato o metastatico non in progressione da chemioterapia a base di platino è associato ad un aumento di spesa sanitaria complessiva limitato, a fronte di un'efficacia clinicamente rilevante su endpoints clinici di interesse come PFS e OS.

Nell'interpretazione di questi risultati devono essere considerate alcune limitazioni del modello.

Gli input clinici, come la durata del trattamento, la PFS, la OS, i profili di AE, sono stati basati sui valori riportati negli studi clinici pubblicati, ritenuti rappresentativi della pratica reale nel Paese. È da notare che a livello italiano i risultati dell'analisi dei dati del programma READY hanno sostanzialmente confermato il profilo di tollerabilità e di sicurezza di avelumab emerso dallo studio registrativo JAVELIN Bladder 100.

Relativamente ai trattamenti successivi, sono stati considerati solo i costi trascurando ogni possibile ulteriore impatto sui risultati clinici e di sicurezza.

DISCUSSIONE

Il modello di *cost of care* qui descritto è volto a rappresentare la situazione attuale di gestione e relativi costi sanitari diretti del primo anno di trattamento dei pazienti nel setting di interesse tramite il confronto di un braccio trattato in prima linea con chemioterapia + avelu-

Trattamento	Farmaci (€)	Somministrazioni (€)	Eventi avversi (€)	Gestione della patologia (fase pre progressione) (€)	Trattamenti seguenti e somministrazioni (€)	Gestione (fase post progressione) (€)	Costi totali (€)
Chemioterapia + avelumab	51.488	263	251	2.499	4.390	3.182	62.073
Chemioterapia + BSC	1.778	137	174	1.823	26.775	10.145	40.832

Tabella VIII. Risultati
BSC: best supportive care

mab, attuale standard di cura, e un braccio trattato con chemioterapia + BSC, unica alternativa terapeutica attualmente disponibile.

Il primo anno di trattamento con chemioterapia + avelumab, pur comportando un rilevante incremento di spesa farmacologica relativa alle terapie di prima linea e mantenimento, è risultato associato ad una importante riduzione della spesa relativa alle terapie successive alla prima linea e delle spese di gestione della malattia. Il modello ha inoltre evidenziato un aumento piuttosto limitato della spesa di gestione degli eventi avversi nel braccio chemioterapia+avelumab, che conferma il buon profilo di sicurezza del farmaco.

L'impatto economico dell'utilizzo di avelumab come trattamento di mantenimento di pazienti con UC localmente avanzato o metastatico non in progressione da chemioterapia va valutato tenendo conto che, nello studio registrativo di fase 3 JAVELIN Bladder 100, il trattamento con avelumab in aggiunta a BSC ha portato ad un significativo prolungamento della PFS e della OS rispetto a chemioterapia + BSC.

I costi sanitari incrementali relativi al primo anno di trattamento con chemioterapia + avelumab rispetto a chemioterapia + BSC sono risultati limitati a fronte di importanti miglioramenti in termini di efficacia clinica (PFS e OS), ottenuti con una durata mediana di terapia attesa con avelumab relativamente breve, che giustificano l'uso del farmaco come SoC nel setting di interesse.

Una analisi simile, adattata alla realtà statunitense, è stata presentata al meeting annuale ASCO 2024 [14]; i risultati ottenuti non sono confrontabili con la presente analisi a causa delle differenze in termini di struttura dei servizi sanitari e delle disponibilità di diversi trattamenti fra i due Paesi.

Il principale punto di forza del modello è legato al limitato orizzonte temporale considerato che non rende necessarie estrapolazioni e limita la necessità di assunzioni rendendo le previsioni di spesa più accurate e solide. L'orizzonte temporale limitato costituisce anche la principale limitazione del modello, in quanto, essendo stati considerati solo i costi relativi al primo anno di trattamento, questi potrebbero non rappresentare l'intero percorso clinico associato a questi pazienti (specialmente per quanto riguarda le terapie seguenti la prima linea). Ulteriori limitazioni, comuni a molti modelli, sono legate al fatto che si assume che gli input clinici utilizzati (durata del trattamento, PFS, OS e i profili di AE), basati sui valori riportati negli studi clinici pubblicati, siano rappresentativi della pratica reale. Infine, alcuni dati di consumo di risorse, in assenza di dati adeguati pubblicati a livello italiano, sono stati valutati sulla base dell'opinione di un esperto clinico.

In conclusione, l'analisi condotta ha evidenziato che l'impiego di avelumab in combinazione con chemioterapia come trattamento di prima linea per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, a fronte di un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale rilevati dallo studio registrativo e dagli studi di real world, è associato ad un incremento dei costi nel primo anno di trattamento. Questo miglioramento dell'efficacia clinica, unitamente al buon profilo di sicurezza del farmaco, supporta l'utilizzo di avelumab come standard di cura nel setting considerato.

Funding

The study was sponsored by Merck (CrossRef Funder ID: 10.13039/100009945).

Conflicts of interest

D.PR and A.R. are consultants for: Merck Serono S.p.A., Rome, Italy; AstraZeneca S.p.A., Milan, Italy; Vertex Pharmaceuticals S.R.L., Rome, Italy; Bayer S.p.A., Milan, Italy; Alexion Pharma Italy S.R.L., Milan, Italy; WANNADREAM S.R.L., Turin, Italy.

A.M.P. and F.L.B. are employees of Merck Serono S.p.A., Rome, Italy, an affiliate of Merck KGaA. R.I. served on advisory boards for Astellas, BMS, GENENTA, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi, Bayer, and Eisai; acted as a consultant for Astellas, Ipsen, Merck, MSD, Pfizer, and Eisai; received institutional research support from BMS, Merck, MSD, and Pfizer; was principal investigator in clinical trials sponsored by BMS, Exelixis, Ipsen, Lilly, MSD, and Seagen.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2024. AIOM, AIRTUM. Available at: <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/> (last accessed July 2025)
2. National Cancer Institute: SEER Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. Bethesda, MD. Accessed February 2, 2024. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> (last accessed July 2025)

3. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>
4. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥ 2 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2023;41(19):3486-3492; <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01792>
5. Sridhar SS, Powles T, Climent Durán MÁ, et al. Avelumab First-line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Analysis from JAVELIN Bladder 100 by Duration of First-line Chemotherapy and Interval Before Maintenance. *Eur Urol.* 2024;85(2):154-163; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.08.001>
6. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer.* 2018;124(9):2010-2017; <https://doi.org/10.1002/cncr.31293>
7. Antonuzzo L, Maruzzo M, De Giorgi U, et al. READY: REAL-world Data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *ESMO Real World Data and Digital Oncology.* 2024;5; <https://doi.org/10.1016/j.esmorw.2024.100068>
8. Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, et al. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. *Eur Urol Oncol.* 2024:S2588-9311(24)00223-2; <https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.09.014>
9. Grivas P, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance in advanced urothelial carcinoma (aUC): Conditional survival and long-term safety in patients (pts) treated for ≥ 1 or ≥ 2 years in JAVELIN Bladder 100. *Annals of Oncology.* 2024;35 (suppl_2): S1135-S1169; <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1616>
10. Merck data on file. Market research Beyond Blue Rolling 3 Months (R3M) May 2024
11. Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28 gennaio 2013. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale
12. Gazzetta Ufficiale n 181 del 4 agosto 2023. Decreto del Ministero della Salute, di concerto con il MEF, del 23 giugno 2023. Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, in attuazione del DPCM 12 gennaio 2017
13. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(10):875-888; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312117>
14. Ike C, Kongnakorn T, Tichy E, et al. Costs associated with novel first-line (1L) treatments in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) from a United States (US) Medicare and commercial payer perspective. *JCO.* 2024;42:e16552-e16552; https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e16552