

Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili nel trattamento dei pazienti affetti da Linfoma Non-Hodgkin (LNH) refrattario o recidivato



Carlo Lazzaro*, Manolo Beelke§

ABSTRACT

The aim of the paper is to compare Italian healthcare-related costs and effectiveness of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) vs. currently available II and III line therapies (chemotherapy; radiotherapy; stem cell transplant) for relapsing or refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL).

A cost-effectiveness analysis was performed from Italian National Healthcare Service (INHS) perspective. Clinical, epidemiological and healthcare-related resource consumption data were collected from four independent sources: three clinical databases created in Canada, The Netherlands and United Kingdom (currently available III line therapies) and one published clinical trial (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan); further inpatient and outpatient healthcare-related resource consumption data were provided by a Dutch costing study. Inpatient and outpatient healthcare-related procedures were evaluated according to INHS tariffs, provided that ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan was administered in day-hospital setting. Whenever not included in INHS tariffs, drugs were mainly costed according to Italian National Therapeutic Formulary. Costs are expressed in euro 2005.

Per patient cost for ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan equals 17,424.84 euro, whereas the average per patient cost for currently available II and III line therapies reaches 6,870.93 euro (95% CI: 533.67-13,208.19 euro).

As far as effectiveness is concerned, ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan performs better than currently available II and III line therapies both in terms of average and median therapy-free survival (+ 0.34 years and + 0.38 years, respectively); both the differences reach statistical significance (p<0.01). The incremental cost-effectiveness ratio shows that each incremental therapy-free year of life saved with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan costs 27,834.49 euro. This amount falls well within the reference cut-off range (12,000 euro-60,000 euro) and value (US\$ 50,000) for year of life saved. Sensitivity analysis confirmed the robustness of basecase results. When compared to currently available III line therapies for relapsing or refractory NHL, ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan is cost-effective from INHS perspective. However, following some European experiences, a peculiar scheme for financing ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan as well as other innovative high-cost drugs should be early considered by INHS.

Results should be confirmed via an empirical health economic study carried out within a sample of INHS oncohaematology facilities.

Keywords: relapsing or refractory Non-Hodgkin Lymphoma, ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, II and III line therapies, cost-effectiveness analysis

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2005; 6 (4): 317-332

INTRODUZIONE

Nei Paesi dell'Europa Occidentale l'incidenza di linfoma non Hodgkin (LNH) è stimata nell'ordine di 6-16 casi/100.000 abitanti/anno; con riferimento all'Italia, tale riscontro epidemiologico corrisponderebbe a 3.000-9.000

nuovi casi/anno; la prevalenza della malattia si attesta invece intorno ai 19.000 casi, 4.000 dei quali classificabili come LNH follicolare di basso grado. Recentemente è entrato in commercio in Italia un prodotto innovativo, la prima radioimmunoterapia approvata in Europa

* *Economista sanitario, Milano*

§ *Health Economics and Outcome Research Manager, Medical & Regulatory Department, Schering SpA, Segrate (MI)*

per uno specifico gruppo di pazienti affetti da LNH indolente follicolare a cellule B CD20⁺ recidivato e refrattario al trattamento con rituximab: ibritumomab tiuxetano (Zevalin®), radiomarcato con ittrio 90 [⁹⁰Y] [1,2].

Nel nostro Paese, il trattamento del LNH follicolare refrattario o recidivato agli stadi III e IV si avvale di diverse terapie farmacologiche, anche in combinazione, radioterapia, immunoterapia e trapianto di cellule staminali, coerentemente alla valutazione operata dal clinico in merito a gravità della patologia, giudizio prognostico ed età del paziente [3].

L'algoritmo terapeutico presentato in occasione del Congresso dell'American Society of Hematology tenutosi nel 2004 [4] prevede l'utilizzo della radioimmunoterapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano a partire dalla II linea di trattamento dopo chemioterapia in associazione con rituximab per i pazienti con LNH follicolare (Figura 1). Anche le recenti linee-guida della Società Italiana di Ematologia, includono ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano tra le opzioni terapeutiche a disposizione per i pazienti recidivati e/o refrattari a regimi chemioterapici in associazione a rituximab, ovvero a partire dalla II linea di trattamento [3,5,6].

In Italia, si stima che la terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, poiché limitata a pazienti con conta piastrinica non inferiore a 100.000/mm³ ed infiltrazione midollare non maggiore del 25%, possa essere appropriata per circa il 25% dei 2.000 pazienti affetti da LNH follicolare refrattario o recidivato in III linea di trattamento, corrispondente a circa 500 casi [1].

Il ciclo terapeutico di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano comprende due giornate, intervalla-

te da una settimana. In prima giornata, al paziente è somministrato rituximab in infusione endovenosa (e.v.) alla posologia di 250mg/m²; tale somministrazione è ripetuta in ottava giornata, immediatamente prima dell'infusione e.v. di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, fino ad una dose massima di 1.200 MBq [1].

Il presente contributo di ricerca si propone, in primo luogo, di comparare ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e terapie attualmente disponibili nel trattamento di III linea dei pazienti affetti da LNH refrattario o recidivato, in termini di valore delle risorse impiegate e di risultato sulla salute dei pazienti, verificando poi l'impatto budgetario sulle disponibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) conseguente all'introduzione e a differenti ipotesi di diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano.

Infine, posto che in Italia, a differenza di quanto avviene nella maggioranza degli altri Paesi Europei (es.: Francia), nei quali è prassi il regime di somministrazione ambulatoriale [1], l'infusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, in osservanza del decreto legislativo 187/2000, debba avvenire in regime di ricovero protetto, nonostante la minima esposizione radioattiva alla quale paziente, familiari e personale sanitario sono sottoposti [7,8], sarà formulata una proposta di finanziamento *ad hoc* di tale terapia.

MATERIALE METODI

Risultati di pregresse esperienze di ricerca

Sulla scorta dei dati forniti da tre recenti database di carattere clinico ed economico-sanitario non pubblicati, realizzati in Canada, Olanda e Regno Unito [5] e da uno studio clinico pubblicato [6], aventi per oggetto le risorse consumate e i risultati sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da LNH refrattario o recidivato, è stato operato un confronto indiretto tra 54 pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e 20 pazienti avviati, dopo il fallimento di rituximab, alle terapie attualmente disponibili, quali protocolli di chemioterapia (14 pazienti), radioterapia (5 pazienti) o, ancora, trapianto di cellule staminali (1 paziente) (Tabelle I e II).

Relativamente ai pazienti per i quali i dati non risultavano sottoposti ad interruzione della rilevazione (*uncensored*) (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 41 pazienti; terapie attualmente disponibili: 14 pazienti) è stata verificata una differenza a favore di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in termini di sopravvivenza media e mediana libera da terapia.

Analisi statistica

I dati di sopravvivenza media libera da terapia, corredati degli intervalli di confidenza al

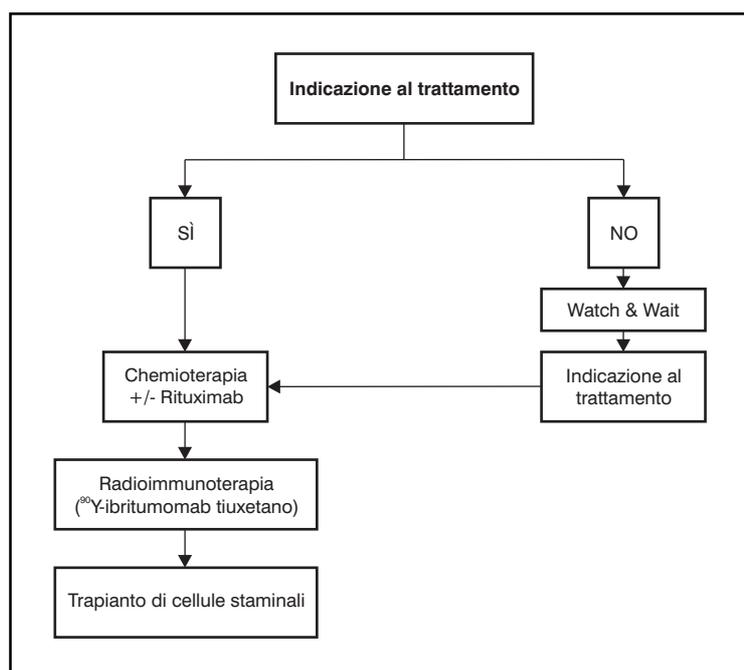


Figura 1
Trattamento del LNH indolente follicolare di III e IV stadio (Adattato da [4])

Variabili	Fonte	Dati quantitativi *
Posologia rituximab e.v. per paziente 8 giorni prima della somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		250 mg x 1,8 mq.
Posologia rituximab e.v. per paziente nel giorno di somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		250 mg x 1,8 mq.
Posologia ibritumomab tiuxetano e.v. per paziente	[1]	0,4 mCi/kg
Posologia [⁹⁰Y] e.v. per paziente		1.500 MBq
Durata ciclo terapeutico ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		2 giorni
Posologia profilassi farmacologica per paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		
Antiistaminici (clemastina) (40% dei pazienti)		2mg per os o e.v. in dose singola
Corticosteroidi (idrocortisone) (30% dei pazienti)	[16]	100 mg e.v. in dose singola
Paracetamolo (40% dei pazienti)		1000 mg per os per 1-2 giorni
Allopurinolo (30% dei pazienti)		600 mg per os per 3 giorni
Monitoraggio paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		
Visita ematologica (100% dei pazienti)		3 visite per paziente
Esame emocromocitometrico (100% dei pazienti)	[16]	6 esami per paziente
Ricerca anticorpi umani antimurini (100% dei pazienti)		1 esame per paziente
Biopsia del midollo osseo (100% dei pazienti)		2 esami per paziente
Effetti avversi paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.		Regime di ospedalizzazione
		day-hospital ordinario
Neutropenia febbrile (1,8% dei pazienti)		- 7 giorni
Infezione (5,3% dei pazienti)		- 7 giorni
Trasfusione piastrine (22,8% dei pazienti)	[16]	1 giorno -
Trasfusione globuli rossi (24,6% dei pazienti)		1 giorno -
Infusione eritropoietina (19,3% dei pazienti)		6 giorni -
Infusione fattore stimolante crescita piastrine (filgrastim) (1,8% dei pazienti)		300 mcg. e.v. in dose singola per 7 giorni
Infusione fattore stimolante crescita leucocitaria (filgrastim) (8,8% dei pazienti)		+ 7 viste ambulatoriali
Regime infusione rituximab e.v. (1a somministrazione)	[16]	ambulatoriale senza radioprotezione
Regime infusione rituximab e.v. (2a somministrazione)		day-hospital con radioprotezione
Regime infusione ibritumomab tiuxetano e.v. + [⁹⁰Y] e.v. (unica somministrazione) **	Ipotesi di lavoro	

Tabella Ia

Elementi per il calcolo dei costi delle terapie confrontate: dati clinici, di identificazione e quantificazione delle risorse sanitarie relativi a ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano

* Nel caso dei farmaci, il dato quantitativo unitario corrisponde alla posologia complessiva giornaliera

** Entrambe le prestazioni sono effettuate nel medesimo accesso in day-hospital

Variabili	Fonte	Dati quantitativi *
Chemioterapia **		Regime di ospedalizzazione
		day-hospital ordinario
Fludarabina (3 pazienti)		22 giorni 5,1 giorni
CVP (1 paziente)		7,3 giorni 6,4 giorni
ESHAP (1 paziente)		
Ciclofosfamide (1 paziente)	[6,15,16]	
Etoposide+Prednisone (1 paziente)		0,6 giorni 18,5 giorni
CEPP (1 paziente)		
Vinblastina (2 pazienti)		
Pmit CEBO (1 paziente)		
Radioterapia (2 pazienti) °		- 1,3 giorni
Trapianto di cellule staminali (1 paziente)		0,2 giorni 32,4 giorni

Tabella Ib

Elementi per il calcolo dei costi delle terapie confrontate: dati clinici, di identificazione e quantificazione delle risorse sanitarie relativi alle terapie attualmente disponibili

* Nel caso dei farmaci, il dato quantitativo unitario corrisponde alla posologia complessiva giornaliera

** Per le abbreviazioni relative ai cicli di chemioterapia, si rimanda all'Appendice (Tabella A1)

° La radioterapia prevede anche la realizzazione di 15,8 applicazioni ambulatoriali

Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili

Variabili	Codice tariffa	Fonte	Dati quantitativi monetari unitari (euro 2005)*	
Posologia rituximab e.v. per paziente 8 giorni prima della somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.	-		1.387,00	
Posologia rituximab e.v. per paziente nel giorno di somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.	-	[1]	1.387,00	
Posologia ibritumomab tiuxetano e.v. per paziente	-		11.000,00 **	
Posologia [⁹⁰Y] e.v. per paziente	-		2.000,00	
Posologia profilassi farmacologica per paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.				
Antiistaminici (clemastina) (40% dei pazienti)	-	Indagine presso un campione di 3 farmacie pubbliche territoriali di Milano, 2005 [20]	0,64	
Corticosteroidi (idrocortisone) (30% dei pazienti)	-		0,63	
Paracetamolo (40% dei pazienti)	-		0,20	
Allopurinolo (30% dei pazienti)	-		0,22	
Monitoraggio paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.				
Visita ematologica (100% dei pazienti)	89.0		-	
Esame emocromocitometrico (100% dei pazienti)	90.62.2	[18]	3,20	
Ricerca anticorpi umani antimurini (100% dei pazienti) (determinazione di tre immunoglobuline)	90.69.4		17,52	
Biopsia del midollo osseo (100% dei pazienti)	41.31		34,86	
Effetti avversi paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e.v.				
			Regime di ospedalizzazione	
			day-hospital	ordinario
Neutropenia febbrile (1,8% dei pazienti)			-	7.245,37
Infezione (5,3% dei pazienti)			-	
Trasfusione piastrine (22,8% dei pazienti)	DRG 403 °	[17]	370,82	-
Trasfusione globuli rossi (24,6% dei pazienti)				
Infusione eritropoietina (19,3% dei pazienti)				
Infusione fattore stimolante crescita piastrine (1,8% dei pazienti)	89.0	[18,20]	135,93 (filgrastim) + 12,91 (visita ambulatoriale)	
Infusione fattore stimolante crescita leucocitaria (8,8% dei pazienti)				
Regime infusione rituximab e.v. (1a somministrazione)	99.25	[18]	9,30	
			Regime di ospedalizzazione	
			day-hospital	ordinario
Regime infusione rituximab e.v. (2a somministrazione)		[17]		
Regime infusione ibritumomab tiuxetano e.v. + [⁹⁰Y] e.v. (unica somministrazione) #	DRG 404 §		271,66	-

Tabella IIa

Elementi per il calcolo dei costi delle terapie confrontate: dati per la valorizzazione delle risorse sanitarie relativi a ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano

* Nel caso dei farmaci, il dato quantitativo monetario unitario corrisponde alla posologia complessiva giornaliera

** Il costo di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano considerato in questo studio è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory proposto all'AIFA da parte dell'azienda produttrice (11.000 euro per ibritumomab tiuxetano + 2.000 euro per [⁹⁰Y]). Si segnala che il prezzo attuale di ibritumomab tiuxetano è pari a 10.000 euro [34]

° DRG 403 - Linfoma e leucemia non acuta con CC

Entrambe le prestazioni sono effettuate nel medesimo accesso in day-hospital

§ DRG 404 - Linfoma e leucemia non acuta senza CC

95% (IC 95%), risultavano pari a 7,87 mesi per ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (IC 95%: 6,26-9,47) e a 3,85 mesi per le terapie attualmente disponibili (IC 95%: 1,45-6,25). La differenza in termini di sopravvivenza media libera da terapia a favore di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, pari a 4,02 mesi (IC 95%: 1,07- 6,97), si confermava non attribuibile al caso (t=2,74; p<0,01) [9,10,11,12].

La sopravvivenza mediana libera dalla terapia risultava pari 6,80 mesi per ⁹⁰Y-

ibritumomab tiuxetano ed a 2,25 mesi per le terapie attualmente disponibili; l'applicazione del test di Wilcoxon per la somma dei ranghi [9,12] dimostrava la significatività statistica della differenza di tale parametro nei due gruppi dei trattati, pari a 4,55 mesi a favore di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (z = -2,71; p<0,01).

L'analisi statistica è stata supportata dal software Microsoft® Excel® per Windows® versione 2000 (Microsoft Corporation, Seattle, Wa., USA).

Variabili	Codice tariffa	Fonte	Dati quantitativi monetari unitari (euro 2005)*	
			day-hospital	ordinario
Chemioterapia **			Regime di ospedalizzazione	
Fludarabina (3 pazienti)	DRG 404 §		271,66	3.588,86
CVP (1 paziente)				
ESHAP (1 paziente)				
Ciclofosfamide (1 paziente)				
Etoposide+Prednisone (1 paziente)	DRG 410 °	[17]	344,99	1.838,07
CEPP (1 paziente)				
Vinblastina (2 pazienti)				
Pmit CEBO (1 paziente)				
Trapianto di cellule staminali (1 paziente)	DRG 481 #		4.479,75	41.316,55
Radioterapia (2 pazienti)	DRG 409 &		-	2.845,68
Radioterapia (2 pazienti; 15,8 applicazioni ambulatoriali per paziente)	92.23 92.23.1 92.23.2	[15,18]	33,14	

Tabella IIb

Elementi per il calcolo dei costi delle terapie confrontate: dati per la valorizzazione delle risorse sanitarie relativi alle terapie attualmente disponibili

* Nel caso dei farmaci, il dato quantitativo monetario unitario corrisponde alla posologia complessiva giornaliera

** Per le abbreviazioni relative ai cicli di chemioterapia, si rimanda all'Appendice (Tabella A1)

§ DRG 404 - Linfoma e leucemia non acuta senza CC

° DRG 410 - Chemioterapia non associata a diagnosi secondaria di leucemia acuta

DRG 481 - Trapianto di midollo osseo

& DRG 409 - Radioterapia

Analisi costi-efficacia

La significatività statistica delle differenze in termini di sopravvivenza media e mediana libera da terapia, ha consentito la valutazione economica completa delle alternative confrontate tramite un'analisi costi-efficacia, il cui obiettivo consiste nella comparazione tra due o più programmi sanitari in termini di risorse assorbite e conseguenze generate da ciascuno di essi [13,14].

Nel caso della terapia del LNH refrattario o recidivato, il rapporto costi-efficacia incrementale, solitamente espresso nella forma di costo per vita salvata o per anno di vita salvato [13,14], indica il valore economico delle risorse aggiuntive necessarie per ottenere un maggiore prolungamento della sopravvivenza libera da terapia avviando il paziente a ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché alle terapie attualmente disponibili.

Sebbene la differenza statisticamente significativa a favore di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano sia stata osservata con riferimento alla sopravvivenza media e mediana libera da terapia, per omogeneità con alcuni rilevanti studi clinici relativi alla terapia del LNH refrattario o recidivato [3,4,5], l'indicatore di risultato utilizzato nell'analisi costi-efficacia è la sopravvivenza mediana libera da terapia (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 6,80 mesi; terapie at-

tualmente disponibili: 2,25 mesi), espressa in termini di frazione di anno (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 0,57 anni; terapie attualmente disponibili: 0,19 anni).

L'analisi costi-efficacia è stata eseguita privilegiando la prospettiva del SSN¹, dato l'obiettivo di verificare i risultati sulla salute del paziente e l'impatto sulle disponibilità di spesa del finanziatore pubblico dell'assistenza sanitaria conseguenti all'adozione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano.

Dati clinici, di identificazione e quantificazione delle risorse

I dati clinici, di identificazione e quantificazione delle risorse consumate dalle diverse ipotesi di trattamento confrontate sono stati ottenuti da documenti interni redatti dall'azienda produttrice di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano [1] e, per quanto riguarda le terapie attualmente disponibili, dalla sopraccitata revisione di alcuni studi relativi al trattamento del LNH refrattario o recidivato [1,5] e da uno studio empirico, realizzato nei Paesi Bassi, sugli aspetti qualitativi e quantitativi relativi alle risorse utilizzate dalle opzioni diverse da ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano attivabili per la gestione dei pazienti affetti da tale patologia [15,16] (Tabella I). In particolare, per quanto concerne la terapia con

¹ Sebbene la prospettiva del SSN faccia principalmente riferimento a tariffe, logicamente distinte dai costi, per analogia con la definizione di analisi costi-efficacia, nel prosieguo del testo e nelle tabelle del presente rapporto di ricerca non si opererà una distinzione sostanziale tra tariffe e costi

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, sono state oggetto di identificazione e quantificazione (Tabella I):

- a) posologia e numero somministrazioni di rituximab per ciclo terapeutico;
- b) posologia e numero somministrazioni di ibritumomab tiuxetano per ciclo terapeutico;
- c) posologia e numero somministrazioni di [⁹⁰Y] per ciclo terapeutico. Data l'innovatività di tale terapia, la cui somministrazione non è prevista dal tariffario nazionale per le prestazioni ospedaliere erogate a favore di pazienti acuti [17], si ipotizza che la prima infusione di rituximab avvenga in regime ambulatoriale, mentre la seconda infusione di rituximab, unitamente all'unica somministrazione di ibritumomab tiuxetano + [⁹⁰Y] abbia luogo in regime di ricovero diurno protetto;
- d) profilassi farmacologica paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano;
- e) monitoraggio paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano;
- f) effetti avversi paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano.

Con riferimento alle terapie attualmente disponibili, dallo studio olandese [15] sono stati ricavati il numero delle visite ambulatoriali, il volume delle giornate di ricovero ospedaliero in regime diurno e ordinario e, per quanto riguarda la sola radioterapia, la frequenza degli accessi ambulatoriali, fruiti, in media, dai pazienti avviati alle differenti opzioni terapeutiche, ipotizzando che, adottando la prospettiva del SSN, tali dati costituiscano l'approssimazione più attendibile delle risorse consumate da ciascun assistito (Tabella I).

Dati per la valorizzazione delle risorse

Poiché l'analisi costi-efficacia è stata eseguita privilegiando la prospettiva del SSN, gli unici riferimenti monetari rilevanti per la valorizzazione delle risorse sanitarie sono rappresentati dalla spesa netta per i farmaci soggetti a convenzione e dalle tariffe riconosciute alle strutture sanitarie a rimborso delle prestazioni in questione, siano esse di carattere ambulatoriale [18] o erogate in regime ospedaliero, ordinario o diurno, per patologie di carattere acuto [17].

Inoltre, poiché la prospettiva del SSN considera esclusivamente risorse di pertinenza del settore sanitario [13], è stato trascurato il riflesso economico delle terapie confrontate sulle risorse di pertinenza del paziente e dei suoi familiari (es.: variazioni della capacità lavorativa e del tempo libero) o di altri settori.

Per quanto riguarda ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, coerentemente ai dati sulla qualità e quantità delle risorse sanitarie consumate (Tabella I), sono stati considerati (Tabella II):

- a) costo di acquisto di rituximab;
- b) costo di acquisto di ibritumomab tiuxetano;
- c) costo di acquisto di ⁹⁰Y;
- d) tariffe per somministrazione dei farmaci elencati ai punti a), b) e c);
- e) costo di acquisto farmaci per profilassi farmacologica per paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, quando somministrati in ambito ambulatoriale o extraospedaliero;
- f) tariffe per procedure di monitoraggio del paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano;
- g) tariffe per procedure ospedaliere e ambulatoriali finalizzate alla gestione degli effetti avversi nel paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano;
- h) costo di acquisto farmaci per la gestione degli effetti avversi nel paziente trattato con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, quando somministrati in ambito ambulatoriale o extraospedaliero.

Con maggior grado di dettaglio, si è ipotizzato che il costo di acquisto di rituximab fosse rimborsato alle strutture sanitarie mediante File F per entrambe le somministrazioni, mentre, per il finanziamento di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, sulla scorta di alcune esperienze realizzate in Paesi Europei presso i quali il sistema DRG è stato recentemente introdotto [19], si è avanzata la proposta di un fondo dedicato alle terapie oncologiche innovative ad alto costo, cumulabile, nel caso in questione, con la tariffa prevista per il ricovero diurno protetto del paziente.

Il costo di acquisto dei farmaci è stato determinato sulla base dei prezzi *ex-factory* contenuti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN) 2005 [20] (punto a), dei dati forniti dall'azienda produttrice [1] (punti b e c) e dal PFN 2005 [20] (punti e e h), e ancora, di una indagine dedicata, eseguita su un campione di tre farmacie pubbliche territoriali di Milano, per i soli farmaci da banco (punto e).

Inoltre, per quanto riguarda la seconda infusione di rituximab e l'assunzione dei farmaci di cui al punto e), si è ipotizzato che la somministrazione fosse contestuale a quella di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e, pertanto, compresa nella medesima tariffa di rimborso [18]; analogamente, per quanto concerne i farmaci di cui al punto h), si è assunto che la somministrazione avvenisse nell'ambito della visita specialistica ematologica e fosse quindi remunerata dalla tariffa riferita a quest'ultima [18] (Tabelle I e II).

Per le terapie attualmente disponibili si è proceduto alla monetizzazione, secondo tariffa, delle giornate di degenza erogate in regime ordinario e diurno [17], nonché, li-

mitatamente alla radioterapia, degli accessi ambulatoriali per la fruizione di tale prestazione [18].

Tutte le voci di costo considerate si riferiscono al 2005.

Coerentemente a quanto stabilito da linee-guida internazionali [13,14,21], alla procedura di attualizzazione dei costi e dei risultati sulla salute dei pazienti eseguita nell'analisi di base si è applicato un tasso reale sociale di sconto del 3%.

Determinazione dell'impatto budgetario sulle disponibilità del SSN conseguente ad introduzione e diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano

Al fine di determinare l'impatto budgetario [22] sulle disponibilità del SSN e i relativi risultati aggregati in termini di sopravvivenza incrementale libera da terapia conseguenti alla introduzione e alla successiva diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano nel corso del triennio 2005-2007, sono state considerate le seguenti ipotesi [1]:

- anno di introduzione terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 2005;
- assenza di ostacoli alla sostituzione con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano delle terapie attualmente disponibili;
- numero di pazienti trattati nel 2005: 100;
- numero di pazienti trattati nel 2006: 200;
- numero di pazienti trattati nel 2007: 300.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità misura l'impatto indotto da una serie di variazioni delle ipotesi di partenza cruciali o più incerte sui risultati ottenuti; qualora questi ultimi non subiscano importanti cambiamenti, possono considerarsi attendibili [13].

Nel caso in questione, l'analisi di sensibilità si è focalizzata sulla sopravvivenza media libera da terapia e sugli estremi dell'IC 95% di tale grandezza, sugli estremi dell'IC 95% del costo medio delle terapie attualmente disponibili (Tabella III), sull'esclusione, dal novero di queste ultime, del trapianto di cellule staminali in quanto opzione a tariffa più elevata (Tabelle II e III), sulla variazione del costo per ciclo terapeutico secondo la prospettiva del SSN per fludarabina, come determinato in una precedente esperienza di ricerca [23].

Si sono inoltre sostituite le tariffe del SSN [17,18] con quelle del Servizio Sanitario Regionale (SSR) Lombardo [24,25], del SSR Toscano, relative, per quanto riguarda la assistenza ospedaliera, ai presidi che operano in condizioni di emergenza urgenza, [26,27] e del SSR Siciliano [28,29].

La decisione di introdurre nell'analisi di sensibilità le tariffe previste dai SSR sopra menzionati pare legittimata alla luce delle diverse modalità di organizzazione e finanziamento ad essi relativi. Infatti, mentre il SSR Lombardo ha intrapreso una marcata separazione tra acquirenti ed erogatori di prestazioni sanitarie, la Regione

Terapie attualmente disponibili	Costo per ciclo terapeutico	Numero pazienti per terapia (%) *	Totale
Chemioterapia **			
Fludarabina	9.565,38	3 (21,4%)	28.696,14
CVP	4.370,30	1 (7,1%)	4.370,30
ESHAP	2.045,06	1 (7,1%)	2.045,06
Ciclofosfamide	2.045,06	1 (7,1%)	2.045,06
Etoposside+Prednisone	2.045,06	1 (7,1%)	2.045,06
CEPP	2.045,06	1 (7,1%)	2.045,06
Vinblastina	2.045,06	2 (14,3%)	4.090,12
Pmit CEBO	2.045,06	1 (7,1%)	2.045,06
Trapianto di cellule staminali	42.072,51	1 (7,1%)	42.072,51
Radioterapia	3.369,29	2 (14,3%)	6.738,58
Costo medio terapie attualmente disponibili (IC 95%)			6.870,93 (533,67-13.208,19)

Tabella III

Analisi di base - Determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario per le terapie attualmente disponibili (euro 2005). Prospettiva del SSN

* Pazienti sottoposti a chemioterapia: 11 su 14 (78,6%); pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali: 1 su 14 (7,1%); pazienti sottoposti a radioterapia: 2 su 14 (14,3%);

** Per le abbreviazioni relative ai cicli di chemioterapia, si rimanda all'Appendice (Tabella A1)

Tipologia risorse	Costo terapia	%
Rituximab	2.774	16%
Ibritumomab tiuxetano *	11.000	63,1%
[⁹⁰ Y]	2.000	11,5%
Costo totale farmaci	15.774,00	90,5%
1a somministrazione Rituximab	9,30	0,1%
2a somministrazione Rituximab	271,66	1,6%
Unica somministrazione ibritumomab tiuxetano + [⁹⁰ Y] **	271,66	1,6%
Costo totale somministrazione farmaci	280,96	1,7%
Profilassi farmacologica paziente trattato con ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetano	1,57	0,01%
Monitoraggio paziente trattato con ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetano	145,17	0,8%
Effetti avversi paziente trattato con ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetano	1.223,14	7,0%
Costo totale terapia	17.424,84	100%

Tabella IV

Analisi di base - Determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario per la terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (euro 2005). Prospettiva del SSN

* Il costo di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano considerato in questo studio è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory proposto all'AIFA da parte dell'azienda produttrice (11.000 euro per ibritumomab tiuxetano + 2.000 euro per [⁹⁰Y]). Si segnala che il prezzo attuale di ibritumomab tiuxetano è pari a 10.000 euro [34];

** Entrambe le prestazioni sono effettuate nel medesimo accesso in day-hospital

Toscana ha consolidato un SSR a centralità della Azienda Sanitaria Locale, laddove la Regione Sicilia ha perseguito la creazione di un SSR a centralità regionale [30,31,32,33].

Sono state infine indotte nell'analisi costi-efficacia alcune variazioni nei tassi di attualizzazione utilizzati.

Sulle medesime ipotesi si è fondata l'analisi di sensibilità relativa alla determinazione dell'impatto budgetario sulle disponibilità del SSN conseguente all'introduzione e alla diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano.

RISULTATI

Determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario per la terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano

Ciascun paziente riceve un unico ciclo terapeutico con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano per un costo pari a 17.424,84² euro (Tabella IV).

In termini aggregati, partecipano alla composizione di tale importo, in ordine percentuale decrescente, costo totale dei farmaci (90,5%) e relativa somministrazione (1,7%), gestione degli effetti avversi (7,0%), monitoraggio paziente (0,8%) e profilassi farmacologica (0,01%).

In particolare, le risorse sanitarie alle quali corrisponde il maggiore e minore costo sono, rispettivamente, ibritumomab tiuxetano (63,1%)

e profilassi farmacologica per i pazienti sottoposti a tale terapia (0,01%).

Determinazione dei costi di pertinenza del settore sanitario per paziente e del costo medio per le terapie attualmente disponibili

Considerando il numero di pazienti avviati alle differenti terapie attualmente disponibili (chemioterapia: 11 pazienti, pari al 78,6% del totale pazienti; trapianto di cellule staminali: 1 paziente, pari al 7,1% del totale pazienti; radioterapia: 2 pazienti, pari al 14,3% del totale pazienti), il costo medio delle terapie attualmente disponibili risulta pari a 6.870,93 euro (IC 95%: 533,67 -13.208,19) (Tabella III).

L'importo unitario maggiore per ciclo terapeutico, pari a 42.072,51 euro, si registra per trapianto di cellule staminali, mentre l'importo minore, pari a 2.045,06 euro, si riscontra per i protocolli di chemioterapia diversi da fludarabina e CVP³ (Tabella III).

Analisi costi-efficacia

La differenza tra i costi per ciclo terapeutico con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e il costo medio delle terapie attualmente disponibili dà luogo a costi incrementali pari a 10.553,91 euro (Tabella V).

Dalla differenza tra i valori mediani della sopravvivenza libera da terapia per ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e terapie attualmente di-

² Il costo di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano considerato in questo studio è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory proposto all'AIFA da parte dell'azienda produttrice (11.000 euro per ibritumomab tiuxetano + 2.000 euro per [⁹⁰Y]). Si segnala che il prezzo attuale di ibritumomab tiuxetano è pari a 10.000 euro [34]

³ Per il significato delle abbreviazioni relative ai cicli di chemioterapia, si rimanda all'Appendice (Tabella A1)

	Costi	Efficacia *	Costi incrementali (dC)	Efficacia incrementale (dE)	dC/dE
Terapie attualmente disponibili	6.870,93 **	0,19	-	-	-
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetano	17.424,84	0,57	10.553,91	0,38	27.834,49 °

Tabella V

Analisi di base - Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano vs. terapie attualmente disponibili (euro 2005). Prospettiva del SSN

* Mediana mesi di vita liberi da terapia (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 6,80 mesi; terapie attualmente disponibili: 2,25 mesi) presentata come frazione di anno

** Costo medio terapie attualmente disponibili

° Costo per anno di vita incrementale libero da terapia avviando il paziente a terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché alle terapie attualmente disponibili

sponibili, consegue un'efficacia incrementale pari a 0,38 anni incrementali liberi da terapia a favore di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano ($p < 0,01$).

Dal rapporto costi-efficacia incrementale si ottiene che ogni anno di sopravvivenza incrementale libero da terapia, conseguito trattando il paziente con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché con le terapie attualmente disponibili, comporta, per il SSN, un costo pari a 27.834,49 euro.

Determinazione dell'impatto budgetario sulle disponibilità del SSN conseguente alla adozione e diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano

Nel corso del primo anno dall'introduzione, il trattamento di 100 pazienti con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché con le terapie attualmente disponibili, produce maggiori costi per il SSN, pari a 1.055.391,06 euro, e maggiore efficacia, in ragione di anni 37,92 di sopravvivenza libera da terapia (Tabella VI).

Al termine del triennio 2005-2007, la gestione di un numero complessivo di 600 pazienti con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in luogo delle terapie attualmente disponibili genera un maggiore consumo di risorse a carico del SSN valorizzabile in 6.089.115,98 euro, a fronte di

un numero di 218,76 anni di sopravvivenza incrementali liberi da terapia (Tabella VI).

Analisi di sensibilità

Sostituendo alla differenza nella sopravvivenza mediana libera da terapia il limite inferiore dell'IC 95% della differenza nella sopravvivenza media libera da terapia, si ottiene il valore massimo del rapporto costi-efficacia incrementale, pari a 118.361,61 euro, mentre il valore minore del suddetto rapporto, che eguaglia 11.120,83 euro, consegue alla adozione del limite superiore dell'IC 95% del costo medio delle terapie attualmente disponibili (Tabella VII).

L'applicazione delle tariffe rimborsate dai SSR Lombardo e Toscana [24,25,26,27] comporta un costo per anno di sopravvivenza incrementale libero da terapia pari a 22.799,17 euro e a 20.140,33 euro, rispettivamente, in entrambi i casi inferiore al riscontro dell'analisi di base (Tabella VII).

Al contrario, la sostituzione alle tariffe in vigore presso il SSN [14,15] dei rimborsi previsti dai tariffari del SSR della Regione Sicilia [28,29], determina un importo del rapporto costi-efficacia incrementale che risulta pari a 27.923,48 euro, superiore al valore ottenuto con le ipotesi di partenza (Tabella VII).

Anno	N.° pazienti trattati con ibritumomab tiuxetano per anno	Costi incrementali totali *	Efficacia incrementale totale **
2005	100	1.055.391,06	37,92
2006	200	2.049.303,03	73,62
2007	300	2.984.421,89	107,22
Totale	600	6.089.115,98	218,76

Tabella VI

Analisi di base - Determinazione dell'impatto budgetario conseguente ad introduzione e successiva diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano nel triennio 2005-2007 (euro 2005). Prospettiva del SSN

* Costi incrementali per paziente moltiplicati per il numero di pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in ciascuno degli anni del triennio 2005-2007

** Anni di vita incrementali liberi da progressione di malattia guadagnati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, ottenuti moltiplicando la mediana mesi di vita incrementali liberi da terapia per paziente (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 6,80 mesi; terapie attualmente disponibili: 2,25 mesi) per il numero di pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in ciascuno degli anni del triennio 2005-2007

Le diverse ipotesi di variazione dei tassi di sconto, mentre non determinano alcuna oscillazione del rapporto costi-efficacia incrementale (Tabella VII), riducono, in maniera apprezzabile, i costi e l'efficacia incrementali aggregati relativi all'impatto budgetario sulle disponibilità del SSN conseguente alla adozione e successiva diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano nel triennio 2005-2007; ad esempio, impiegando un tasso di sconto del 10%, i valori totali delle grandezze sopra citate risultano pari a 5.590.955,95 euro in termini di costi incrementali (-9% rispetto all'analisi di base) e ad anni di vita in 200,86 (-9% rispetto all'analisi di base) per quanto concerne gli anni di sopravvivenza incrementali liberi da terapia (Tabella VIII).

L'analisi di sensibilità relativa alla determinazione dell'impatto budgetario evidenzia inoltre che, a parità di efficacia incrementale, l'importo minimo e massimo dei costi incrementali, pari a 2.432.811,10 e a 9.745.420,16, consegue all'applicazione dell'estremo inferiore e superiore dell'IC 95% del costo medio terapie attualmente disponibili, rispettivamente (Tabella VIII).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La ricerca dettagliata ai paragrafi precedenti ha perseguito il confronto, in termini di variazione della disponibilità del SSN e di risultati sulla sopravvivenza libera da terapia,

di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano rispetto alle terapie attualmente disponibili per il trattamento del LNH follicolare refrattario o recidivato.

La valutazione economica completa [13], realizzata attraverso l'analisi costi-efficacia [13,14], si è pertanto focalizzata su di un'area terapeutica relativamente alla quale, in Italia, si è recentemente aggiunta una nuova opzione, rappresentata da ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, la prima radioimmunoterapia indicata per uno specifico gruppo di pazienti con LNH refrattario o recidivato [1,2]. Pare inoltre opportuno sottolineare che i pazienti con LNH follicolare refrattario o recidivato rappresentano, in Italia, una popolazione limitata a circa 500 individui [1], per i quali la prognosi è fortemente infausta [4] e, dunque, ad elevato bisogno assistenziale. Tali elementi conoscitivi paiono dunque giustificare, da un lato, l'apprezzabilità degli importi ascrivibili al ciclo terapeutico con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (17.424,84 euro), peggiorativi rispetto alla realtà poiché calcolati considerando il prezzo *ex factory* proposto all'AIFA per tale molecola da parte dell'azienda produttrice (Tabella 3 à IV), e terapie attualmente disponibili (6.870,93 euro, in media, ma con l'ampia variabilità rappresentata dall'IC 95%, i limiti inferiore e superiore del quale sono pari, rispettivamente, a 533,67 euro e a 13.208,19 euro) (Ta-

Scenario	dC/dE *
Analisi di base	27.834,49
Sopravvivenza media libera da terapia	31.504,21
Limite inferiore IC 95% differenza sopravvivenza media libera da terapia	118.361,61
Limite superiore IC 95% differenza sopravvivenza media libera da terapia	18.170,29
Limite inferiore IC 95% costo medio terapie attualmente disponibili	44.548,13
Limite superiore IC 95% costo medio terapie attualmente disponibili	11.120,83
Esclusione del trapianto di cellule staminali dalle terapie attualmente disponibili	34.975,98
Costo terapia con Fludarabina come da articolo letteratura (Lazzaro, 2004)	29.886,37
Tariffe Regione Lombardia	22.799,17
Tariffe Regione Toscana	20.140,33
Tariffe Regione Sicilia	27.923,48
Tasso di sconto=0	27.834,49
Tasso di sconto=5%	27.834,49
Tasso di sconto=7%	27.834,49
Tasso di sconto=10%	27.834,49

Tabella VII

Analisi di sensibilità - Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano vs. terapie attualmente disponibili (euro 2005). Prospettiva del SSN

* Costo per anno di vita incrementale libero da terapia ottenuto avviando il paziente a terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché alle terapie attualmente disponibili

Scenario	N.° totale pazienti trattati con ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetano 2005-2007	Costi incrementali totali *	Efficacia incrementale totale **
Analisi di base	600	6.089.115,98	218,76
Sopravvivenza media libera da terapia	600	6.089.115,98	193,28
Limite inferiore IC 95% differenza sopravvivenza media libera da terapia	600	6.089.115,98	51,45
Limite superiore IC 95% differenza sopravvivenza media libera da terapia	600	6.089.115,98	335,11
Limite inferiore IC 95% costo medio terapie attualmente disponibili	600	9.745.420,16	218,76
Limite superiore IC 95% costo medio terapie attualmente disponibili	600	2.432.811,10	218,76
Esclusione del trapianto di cellule staminali dalle terapie attualmente disponibili	600	7.651.396,17	218,76
Costo terapia con Fludarabina come da articolo letteratura (Lazzaro, 2004)	600	7.705.116,31	218,76
Tariffe Regione Lombardia	600	5.186.811,10	218,76
Tariffe Regione Toscana	600	4.405.928,71	218,76
Tariffe Regione Sicilia	600	6.108.582,04	218,76
Tasso di sconto=0	600	6.332.346,37	227,50
Tasso di sconto=5%	600	5.937.472,16	213,31
Tasso di sconto=7%	600	5.793.542,91	208,14
Tasso di sconto=10%	600	5.590.955,95	200,86

Tabella VIII

Analisi di sensibilità - Determinazione dell'impatto budgetario conseguente ad introduzione e successiva diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano nel triennio 2005-2007 (Euro 2005). Prospettiva del SSN

* Costi incrementali per paziente moltiplicati per il numero di pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in ciascuno degli anni del triennio 2005-2007;

** Anni di vita incrementali liberi da progressione di malattia guadagnati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, ottenuti moltiplicando la mediana mesi di vita incrementali liberi da terapia per paziente (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano: 6,80 mesi; terapie attualmente disponibili: 2,25 mesi) per il numero di pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano in ciascuno degli anni del triennio 2005-2007

bella III) e, dall'altro, l'esiguità della sopravvivenza mediana libera da terapia conseguente ai diversi trattamenti, pari, rispettivamente a 0,57 e a 0,19 anni per ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e terapie attualmente disponibili (Tabella V).

Un primo limite dell'indagine è rappresentato dalla disparità, attualmente non avviabile, nel numero di pazienti considerati per ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (41 pazienti) e per terapie attualmente disponibili (14 pazienti). Tale disparità è imputabile alla limitata casistica che nel nostro Paese [1], così come all'estero [6], raggiunge tale livello di gravità nel LNH, ed alle molteplici terapie attualmente disponibili, che rendono difficile realizzare studi clinici comparativi. Ciò rende ragione della necessità di procedere, come nella presente esperienza di ricerca, ad un confronto indiretto tra ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e terapie attualmente disponibili.

Un secondo limite dell'esperienza di ricerca, parzialmente conseguente al precedente, è determinato dalla necessità di avvalersi di fonti diverse, sia in termini clinico-epidemiologici [5,16], sia in termini di utilizzo dei fattori

produttivi di carattere sanitario [15;16]. Pare infatti utile sottolineare che dati di consumo di risorse registrati in strutture operanti in sistemi sanitari diversi dal SSN, potrebbero indurre in errore quando monetizzati secondo le tariffe vigenti nel nostro Paese, poiché le medesime procedure sanitarie possono essere effettuate in contesti diversi (es.: ambulatoriale anziché ospedaliero), coerentemente alle modalità di organizzazione e finanziamento dei differenti sistemi sanitari.

Inoltre, l'esclusiva considerazione dei costi che gravano sul SSN non ha consentito di identificare, quantificare e, successivamente, valorizzare i costi di pertinenza del paziente e dei suoi familiari [13] (es.: trasporti, per paziente e *care-giver*, dal domicilio al luogo di cura per la fruizione delle diverse terapie e viceversa; tempo lavorativo o libero dedicato dal *care-giver* all'assistenza al paziente, precedentemente e successivamente alla seduta terapeutica).

Infine, vi è da segnalare l'assenza di dati relativi alla qualità di vita sperimentata dai pazienti trattati con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano e terapie attualmente disponibili.

Gli aspetti critici sopra evidenziati potrebbero probabilmente essere superati mediante la realizzazione di uno studio clinico ed economico sanitario empirico, eseguito nel nostro Paese considerando sia la prospettiva del SSN, sia la prospettiva della collettività.

La realizzazione dell'analisi costi-efficacia ha privilegiato la prospettiva del SSN poiché, come ripetutamente richiamato, tra gli obiettivi della ricerca si annoverava la determinazione dell'impatto sulle disponibilità di tale istituzione conseguente all'introduzione e alla diffusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano. Tale finalità è stata conseguita valorizzando le risorse farmacologiche, ad eccezione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, al prezzo di acquisto [17], mentre ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano è stato monetizzato al prezzo richiesto dal produttore in sede di negoziazione per la richiesta di rimborsabilità SSN [1]; le prestazioni specialistiche ambulatoriali e i ricoveri ospedalieri, in regime ordinario o diurno, sono stati invece monetizzati mediante le corrispondenti tariffe previste per le strutture pubbliche e private accreditate presso il SSN [17,18].

Ciascun anno di sopravvivenza incrementale libero da terapia, ottenuto trattando il paziente con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano anziché con le terapie attualmente disponibili, assorbe risorse a carico del SSN per 27.834,49 euro (Tabella V). Tale cifra risulta compatibile con i valori-soglia ritenuti accettabili in letteratura, pari a 50.000 dollari USA [35] oppure a 12.000-60.000 euro [36].

Posta la plausibile similitudine tra i concetti di costo per anno di vita incrementale e di costo per anno di sopravvivenza incrementale libero da terapia, ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano risulta costo-efficace per i limiti monetari di accettabilità espressi in valuta statunitense ed europea.

I risultati derivanti dalla determinazione dell'impatto budgetario sulle disponibilità del SSN generato dall'adozione e successiva diffusione della terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano offrono alcuni spunti di riflessione altrettanto interessanti. In particolare, se i risultati dell'analisi costi-efficacia spesso comportano la necessità di risorse supplementari per il finanziamento di particolari programmi clinicamente efficaci [37,38], la determinazione dell'impatto budgetario focalizza, invece, l'attenzione del decisore sui costi complessivi del programma sanitario in questione e, soprattutto, sulla relativa fattibilità, alla luce della compatibilità finanziaria con altre iniziative ugualmente meritevoli di implementazione [22,38]. Infatti, nel caso di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, i costi incrementali complessivi per trattare 600 pazienti per il triennio 2005-2007 eguagliano 6.089.115,98 euro, a fronte di 218,76 anni incrementali di sopravvivenza liberi da terapia (Tabella VI). Limitando la por-

tata dell'analisi al 2005, anno ipotizzato per l'introduzione sul mercato italiano di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, l'implementazione di tale terapia su 100 pazienti comporterebbe, a fronte di 37,92 anni incrementali di sopravvivenza liberi da terapia, costi incrementali in ragione di 1.055.391,06 euro (Tabella VI), pari, ad esempio, allo 0,2% della spesa farmaceutica territoriale lorda a carico del SSN per farmaci antineoplastici e immunomodulanti, la quale, nei primi 9 mesi del 2004, risultava pari a 575 milioni di euro [39].

L'analisi di sensibilità conferma, sostanzialmente, la robustezza dei risultati ottenuti con le ipotesi di partenza. In particolare, per quanto riguarda l'analisi costi-efficacia, la quasi totalità delle variazioni indotte negli assunti di base dà luogo a valori del rapporto costi-efficacia incrementale ampiamente inferiori a 60.000 euro e, pertanto, accettabili secondo la letteratura [36] (Tabella VII).

Con maggior grado di dettaglio, il valore massimo del rapporto costi-efficacia incrementale, pari a 118.361,61 euro, si ottiene sostituendo alla mediana della sopravvivenza libera da terapia il limite inferiore dell'IC 95% della differenza nella sopravvivenza media libera da terapia, mentre il valore minimo di tale indicatore, pari a 11.120,83 euro, si determina utilizzando il limite superiore dell'IC 95% del costo medio delle terapie attualmente disponibili (Tabella VII). Inoltre, l'esclusione dal novero delle terapie attualmente disponibili del trapianto di cellule staminali, procedura sanitaria a maggiore rimborso tariffario (42.072,51 euro) [17] (Tabella III), pur comportando un apprezzabile aumento del rapporto costi-efficacia incrementale (34.975,98 euro) (Tabella VII) rispetto al valore determinato con le ipotesi di partenza (27.834,49 euro) (Tabelle V e VII), non dà comunque luogo al superamento del già citato limite di accettabilità formulato in euro [36].

Le considerazioni formulate intorno all'accettabilità dell'importo del rapporto costi-efficacia incrementale paiono assumere maggiore rilievo qualora si consideri che l'attuale prezzo di ibritumomab tiuxetano in Italia è di 1.000 euro inferiore rispetto al valore considerato in questo studio (11.000 euro vs. 10.000 euro) [34].

Anche dalla contestualizzazione dell'analisi costi-efficacia presso SSR dalle caratteristiche assai eterogenee in termini di modalità organizzative e di direzione dei flussi interni di finanziamento [30,31,32,33] non conseguono mutamenti di rilievo rispetto all'analisi di base (Tabelle V e VII).

Infine, le variazioni del tasso di sconto non influenzano in alcun modo l'importo del rapporto costi-efficacia incrementale determinato nell'analisi di base (Tabelle V e VII), ma si riflettono, nella determinazione dell'impatto

budgetario sulle disponibilità del SSN, sul calcolo dei costi e dell'efficacia incrementali di prevista futura manifestazione (Tabelle VI e VIII).

Per quanto concerne le modalità di finanziamento di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano alle realtà oncoematologiche italiane, dato anche l'obbligo di assicurare il ricovero protetto del paziente a motivo della somministrazione del radioisotopo [⁹⁰Y] [7,8], non esiste, attualmente, un codice di rimborso specifico per la radioimmunoterapia, di cui ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano è il primo rappresentante.

Una prima soluzione potrebbe consistere nella creazione di un DRG *ad hoc* per la radioimmunoterapia. In alternativa, si è ipotizzata la creazione di un fondo dedicato, destinato ad erogare risorse aggiuntive alle tariffe DRG esistenti.

Tale proposta, ispirata a soluzioni attuate in altri Paesi Europei, quali la Repubblica Federale Tedesca, caratterizzati da sistemi sanitari di carattere assicurativo [40] e da schemi di rimborso prospettico delle prestazioni ospedaliere per acuti di più recente introduzione, pare la sola praticabile, considerando che il progresso scientifico e tecnologico genererà, non solo in ambito oncologico, principi attivi sempre più costosi ed efficaci. Tale tendenza pare tuttavia collidere con il sistema DRG attualmente vigente nel nostro Paese [17], non aggiornato né sotto il profilo dell'evoluzione delle prestazioni sanitarie, né sotto il profilo degli importi delle tariffe in esso contemplate.

In assenza di ulteriori risorse destinate ed, eventualmente, vincolate alla copertura del costo di acquisto di un ridotto novero di categorie terapeutiche, le strutture ospedaliere potrebbero essere costrette a limitare fortemente l'utilizzo di nuovi farmaci efficaci e, come nel caso di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano,

anche costo-efficaci rispetto alle terapie attualmente disponibili.

A tale proposito, la crescente attenzione riservata alle modalità di finanziamento dei farmaci oncologici innovativi è attualmente testimoniata dalla proposta di realizzazione di studi clinici indipendenti da parte degli oncologi medici, finalizzati a produrre riflessi anche sui profili di registrazione e rimborsabilità dei medesimi [41]. Nelle more dei risultati di tali iniziative di ricerca, la Regione Piemonte ha intanto deliberato la inclusione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano nel File F, autorizzandone la somministrazione a carico del SSR in regime di ricovero protetto [42].

Meriterebbe inoltre una riflessione a se stante, anche se collegata alla proposta sopra avanzata in tema di congruità e coerenza delle tariffe in vigore all'interno del SSN [17,18], l'opportunità di richiedere, a livello nazionale e regionale, un codice di rimborso DRG dedicato alla radioimmunoterapia, parametrato ai costi di acquisto e somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano, poiché prima alternativa disponibile in tale ambito terapeutico.

La presentazione di tale questione ai diversi livelli decisionali istituzionali potrà verosimilmente giovare del supporto di uno studio economico-sanitario di carattere empirico, volto ad esplicitare il costo effettivo, dei fattori produttivi materiali e personali, sostenuto dalle strutture sanitarie per la somministrazione di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano.

In conclusione, sulla base di quanto riportato e discusso nel presente contributo di ricerca, si sostiene che la terapia con ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano sia costo-efficace rispetto alle terapie attualmente disponibili e rappresenti, pertanto, un investimento di risorse pubbliche economicamente razionale, fatti salvi i limiti evidenziati all'inizio del presente paragrafo.

Finanziamento della ricerca

La ricerca ha beneficiato di un finanziamento erogato dall'azienda farmaceutica Schering S.p.A.

APPENDICE

Sigla protocollo	Descrizione componenti protocollo
CVP	Chemioterapia composta da: ciclofosfamide, vincristina e prednisolone
ESHAP	Chemioterapia composta da: etoposide, metilprednisolone, citarabina e cisplatino
CEPP	Chemioterapia composta da: ciclofosfamide, etoposide, procarbazina e prednisone
Pmit CEBO	Chemioterapia composta da: prednisolone, mitoxantrone, ciclofosfamide, etoposide, bleomicina e vincristina

Tabella A1
Descrizione protocolli chemioterapia

BIBLIOGRAFIA

- Schering S.p.A. Informazioni cliniche e aspetti di costo e confronto con altre terapie Zevalin®. Segrate: Schering SpA, Gennaio 2005.
- Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato n. 10 del 20 aprile 2005. CdA approva l'autorizzazione all'immissione in commercio di 94 nuovi farmaci. www.agenziafarmaco.it. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 20 Aprile 2005.
- Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A, Tarella C, Vitolo U, Zinzani PL, Tura S. *Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation.* Haematologica 2005; 90:1236-1257,
- Winter JN, Gascoyne RD, and Van Besien K. Low-Grade Lymphoma. American Society of Hematology. Education Program Book. San Diego (CA), USA, 4-7 Dicembre 2004.
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. *Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma.* Journal of Clinical Oncology 2002; 20:3262-69.
- Schering AG. Cost effectiveness of Zevalin® in Italy as UK – An appendix. Berlin: Schering AG, February 2005.
- Presidente della Repubblica. Decreto Legislativo n.187 del 26 Maggio 2000. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.157 del 7 Luglio 2000, Serie generale.
- Paganelli G, Ferrari M, Gambino E. *Aspetti di radioprotezione nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin con Zevalin® (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano).* Seminari di Ematologia Oncologica 2004; 2:139-42.
- Colton T. *Statistica in medicina.* Padova: Piccin, 1979.
- Cicchitelli G. *Probabilità e statistica.* Rimini: Maggioli, 1990.
- Osborn JF. *Manuale di statistica medica.* Roma: Società Editrice Universo, 1999.
- Pagano M, Gauvreau K. *Principles of Biostatistics* (2nded). Brooks/Cole, 2000 (trad. it.: Angelillo IF, Pavia M, Villari P (Eds), Fondamenti di biostatistica (2aed). Napoli: Idelson-Gnocchi, 2003.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes* (2nd ed). New York: Oxford University Press, 1997.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine.* New York: Oxford University Press, 1996.

15. Van Agthoven M, Hagenbeek A, Uyl-De Groot CA. *An observational study on resource use and costs in low-grade follicular Non-Hodgkin's lymphoma*. Rotterdam: Institute for Medical Technology Assessment and University Medical Center Erasmus Universiteit, September 2002.
16. Schering AG. Zevalin® cost-effectiveness model for Italy-Draft February 2005. Berlin: Schering AG, 2005.
17. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale n.178 del 30 Giugno 1997. Aggiornamento delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera, di cui al decreto ministeriale 14 dicembre 1994. Allegato I. Parte II. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.209 dell'8 Settembre 1997, Serie generale.
18. Ministero della Sanità. Decreto ministeriale n.150 del 22 Luglio 1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.216 del 14 Settembre 1996, Serie generale.
19. Hessel F. *Reimbursement for high-priced innovative medical devices in a DRG-based hospital care system: the German situation*. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2005; 5:377-81.
20. Ministero della Salute. Prontuario Farmaceutico Nazionale 2005. www.ministerosalute.it. Roma: Ministero della Salute, 15 Dicembre 2004.
21. Attanasio E, Bruzzi P, Capri S, Ceci A, Fattore G, Mantovani L, Merlo F, Reggio S, Terranova L. *Raccomandazioni per la conduzione degli studi di farmacoeconomia: la Guida GISF. Mecosan 1999; 29:65-72*.
22. Tarricone R. *Valutazioni economiche e management in sanità*. Milano: Mc Graw-Hill, 2004.
23. Lazzaro C. *Analisi di minimizzazione dei costi del trattamento della leucemia cronica con fludarabina fosfato (Fludara) e.v. e p.o.: metodologia e risultati*. Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (4): 265-72.
24. Regione Lombardia. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Regionale e relative tariffe in vigore dal 1° Settembre 2004. www.dgsan.lombardia.it. Milano: Regione Lombardia, Agosto 2004.
25. Regione Lombardia. Revisione del valore del punto DRG ed integrazioni tariffarie relative ad alcuni DRG, endoprotesi ed al nomenclatore tariffario di diagnostica strumentale e specialistica ambulatoriale. DGR VII/18585 del 5/8/2004. www.dgsan.lombardia.it. Milano: Regione Lombardia, Agosto 2004.
26. Regione Toscana. Delibera n. 372 del 15/04/2002. Dipartimento della Salute e delle Politiche della Solidarietà. Revisione dei criteri di attribuzione delle tariffe ai presidi di ricovero per acuti (livelli tariffari). Individuazione dei DRG di alta specialità e loro remunerazione. Firenze: Regione Toscana, www.rete.toscana.it, Aprile 2002.
27. Regione Toscana. Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali. DGR n° 229 del 03/03/1997 e successive modificazioni e integrazioni (aggiornato al 10/06/2002). Firenze: Regione Toscana, www.rete.toscana.it, Giugno 2002.
28. Regione Sicilia. Assessorato della Sanità. Decreto 28 gennaio 2002. Conversione in euro delle tariffe per le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogate dalle strutture sanitarie pubbliche e private del Servizio sanitario regionale di cui al decreto 11 dicembre 1997 e successive modifiche. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n.11 dell'8 Marzo 2002.
29. Regione Sicilia. Assessorato della Sanità. Decreto 21 giugno 2002. Modifica del decreto 12 giugno 2002, concernente classificazione delle strutture sanitarie pubbliche e private e rideterminazione delle tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera. Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana n.30 del 1° Luglio 2002.
30. Jommi C. I meccanismi regionali di finanziamento delle Aziende Sanitarie. In Anessi Pessina E, Cantù E (Eds), *L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2000*. Milano: Egea, 2000: 71-92.
31. Cantù E, Jommi C. *I sistemi di finanziamento e di controllo della spesa in cinque regioni: un aggiornamento al 2003*. In Anessi Pessina E, Cantù E (Eds), *L'aziendalizzazione della sanità in Italia. Rapporto OASI 2003*. Milano: Egea, 2003: 168-92.
32. Cantù E. *Il finanziamento delle aziende sanitarie nella Regione Toscana*. In Jommi C (Ed), *Il sistema di finanziamento delle aziende sanitarie pubbliche*. Milano: Egea, 2004: 129-55.
33. Jommi C. *I sistemi regionali di finanziamento delle aziende sanitarie: cinque realtà regionali a confronto*. In Jommi C (Ed), *Il sistema di finanziamento delle aziende sanitarie pubbliche*. Milano: Egea, 2004: 41-71.
34. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 13 giugno 2005. Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Zevalin (ibritumomab tiuxetano), autorizzata con procedura centralizzata europea dalla Commissione europea (Determinazione/C n. 35/2005). Gazzetta Ufficiale n.140 del 18 Giugno 2005, Serie generale.
35. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL et al. *Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction*. New England Journal of Medicine 1995; 332: 1418-24.

Analisi costi-efficacia di ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetano (Zevalin®) vs. terapie attualmente disponibili

36. Messori A, Santarlaschi B, Trippoli S, Vaiani M. *Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico*. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2003; 5: 53-67.
37. Donaldson C, Curie G, Milton C. *Cost effectiveness analysis in health care: contraindications*. *British Medical Journal* 2002; 325: 891-94.
38. Borgonovi E. *Economic aspects in prolonged life sustainable treatments*. *NeuroRehabilitation*. 2004;19:367-71.
39. Ministero della Salute. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale Gennaio-Settembre 2004*. Roma: Ministero della Salute, 2005.
40. European Observatory on Health Care Systems. *Health Care Systems in Transition. Germany*. European Observatory on Health Care Systems, 2000.
41. Roila F. *La ricerca indipendente. Atti del workshop AIOM "Il ruolo dell'oncologia in Italia"*. Castelgandolfo: 9 Luglio 2005.
42. Regione Piemonte. *Assessorato alla Sanità. Direzione Programmazione Sanitaria. Settore Gestione e Risorse Finanziarie. Prot. N. 13094/D028/28.5. Distribuzione e somministrazione diretta di farmaci. Tracciato record file "F". Integrazione nota prot. 6185/D028/28.5 del 6 maggio 2003*. Torino: Regione Piemonte, 3 Ottobre 2005.