

Analisi di costo/efficacia dei trattamenti ormonali per il tumore alla prostata in stadio avanzato



Sergio Iannazzo ⁽¹⁾, Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾

ABSTRACT

Introduction: prostatic cancer is the second more frequent cancer in Italy (after lung cancer) and is the third cancer-related death cause. Age is the principal risk factor and, given the ageing process undergoing in the Italian population, it seems clear that the public sanitary expenditure to treat the disease is bound to increase, arising the need to perform pharmacoeconomic evaluations of the therapeutic strategies available.

Methods: we performed a cost/utility analysis, through a Markov model, of several hormonal therapies in patients with advanced prostate cancer who underwent radical prostatectomy, from the biochemical recurrence to death. Nine androgen suppression therapies were considered: orchiectomy, two nonsteroidal antiandrogens (NSAA), four luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists, cyproterone acetate and the association of a NSAA and a LHRH (BAT). In the simulation the androgen suppression therapies were started at the PSA recurrence and never stopped until death. The model used the Italian NHS prospective and a time horizon corresponding to patient's lifetime. Drug costs were calculated for each therapy, considering the less costly brand.

Results: all the considered therapies produced a life expectancy (LE) of about 12 life years (LYs) with a small variability ranging from 12.3 LYs for BAT (the most effective) to 11.37 LYs for NSAA-flutamide (the least effective). Quality adjusted life expectancy ranged from 9.98 QALYs for BAT to 9.28 QALYs for NSAA-flutamide. The average cost per patient presented a more enhanced variability, from 12,538 Euro for orchiectomy to 59,496 Euro for NSAA-bicalutamide. Among all the alternatives orchiectomy resulted the most cost/effective alternative with a cost/utility ratio of about 1,300 Euro/QALY. In the LHRH-agonists class leuprorelin was the most cost/effective with about 2,200 Euro/QALY. A one-way sensitivity analysis showed a substantial stability of the results.

Conclusions: BAT resulted the most effective therapy, but also the one associated with the highest expected cost. Orchiectomy was marginally less effective but at the same time generated the lowest cost and, thus, represented the most cost/effective strategy. Nonetheless, its application in actual clinical practice is difficult and quite always refused by patients. Among the class of LHRH-agonists leuprorelin (considering the less costly brand, Eligard[®]) dominated the alternatives and, thus, could provide an excellent therapeutic strategy.

Keywords: prostatic cancer, cost/utility analysis, Markov model, hormonal therapies
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(3): 147-156

INTRODUZIONE E OBIETTIVO

Il carcinoma prostatico è il secondo tumore più frequente in Italia, dopo quello del polmone, con 23.518 nuovi casi all'anno nel 2002, pari al 14,4% di tutte le neoplasie. È inoltre la terza causa di morte per cancro dopo quello al polmone e al colon-retto: nel 2002 ci sono stati 7.419 decessi per cancro della prostata, che corrispondono circa all'8,1% del totale delle morti per neoplasia.

I tassi di incidenza e di mortalità aumentano esponenzialmente con il crescere dell'età come per nessun altro tumore maligno. L'età in effetti rappresenta il principale riconosciuto fattore di rischio [1,2].

Pertanto, in un'ottica di continuo e generale invecchiamento della popolazione, appare chiaro come la domanda di salute e di qualità di vita conseguente i vari trattamenti per carcinoma prostatico siano destinate inesorabilmente ad aumentare nei prossimi anni; ciononostante, le risorse economiche impegnate per questa patologia non potranno aumentare di pari passo. Sarà dunque necessario un accurato "governo clinico" che non può prescindere, da un lato, dalle evidenze scientifiche e, dall'altro, dalle analisi costo/efficacia e costo/utilità dei differenti approcci terapeutici.

Sudette analisi andrebbero idealmente eseguite per ciascuna modalità di presentazione di

⁽¹⁾AdRes Health
Economics & Outcomes
Research, Torino

Corresponding author

Lorenzo Pradelli
l.pradelli@advancedresearch.it

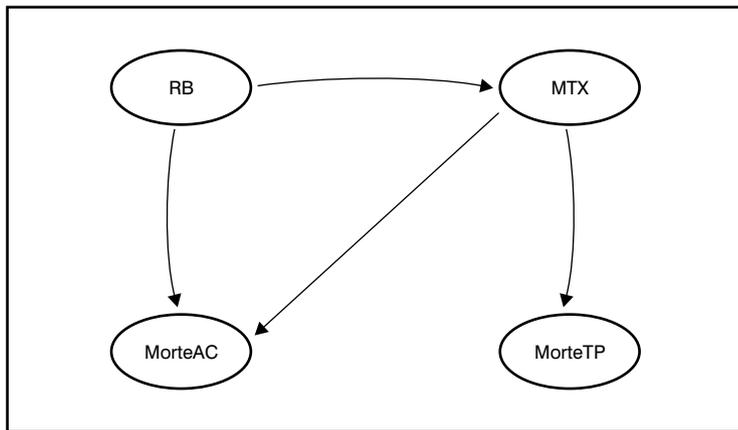


Figura 1
Schema della catena di Markov

MorteAC = decesso per altre cause
 MorteTP = decesso per cause oncologiche
 MTX = malattia in fase metastatica
 RB = recidiva biochimica

ogni singolo paziente con carcinoma prostatico, tenendo conto di tutte le opzioni terapeutiche possibili. Nel nostro lavoro abbiamo considerato un gruppo di pazienti che si osservano sempre più frequentemente in ambito urologico: i pazienti che presentano recidiva biochimica dopo trattamento chirurgico (prostatectomia radicale) per carcinoma prostatico clinicamente localizzato.

La recidiva biochimica può sottendere due scenari: una ripresa di malattia a livello locale per la quale i pazienti vengono generalmente sottoposti a radioterapia e/o a trattamento di deprivazione androgenica oppure una ripresa di malattia a distanza (linfonodale o metastatica) che viene trattata con deprivazione androgenica.

La deprivazione androgenica viene ottenuta con la castrazione, sia chirurgica (orchiectomia

bilaterale) sia farmacologica (farmaci LHRH-agonisti e antiandrogeni).

Scopo del presente lavoro è l'analisi di costo/efficacia e costo/utilità dell'orchiectomia, dei differenti farmaci antiandrogeni e degli LHRH-agonisti disponibili nel contesto sanitario nazionale per la terapia dell'adenocarcinoma prostatico in stadio avanzato.

MATERIALI E METODI

L'analisi economica è stata condotta attraverso lo sviluppo di un modello di simulazione basato su una catena di Markov. Il modello è in grado di simulare la progressione della patologia nei pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico che presentino una recidiva biochimica dopo l'intervento di prostatectomia radicale, in funzione delle scelte terapeutiche: al termine della simulazione e in base agli input clinici ed economici impostati il modello fornisce, per un'ipotetica coorte di pazienti, una stima degli esiti clinici, economici e farmacoeconomici associati a ciascuna strategia.

Struttura del modello e probabilità di transizione

La catena di Markov utilizzata per rappresentare i possibili stati di salute dei pazienti considerati è formata da quattro stati. All'inizio della simulazione i pazienti sono tutti nello stato iniziale di recidiva biochimica (RB) in corso di follow-up. A ogni ciclo, che rappresenta un periodo di un anno, i dati relativi alla distribuzione dei pazienti tra i vari stati possibili vengono aggiornati in base a probabilità di transizione impostate: una parte dei pazienti rimarrà nello stato RB, una parte passerà allo stato MTX (malattia in fase metastatica) e una parte passerà agli stati MorteTP o MorteAC, che rappresentano, rispettivamente, i decessi per cause oncologiche e per altre cause (Figura 1). Questi ultimi due stati sono definiti assorbenti in quanto, una volta raggiunti, non consentono ulteriori transizioni.

La simulazione è di tipo coorte, ossia tutti i pazienti sono fatti transitare simultaneamente attraverso il modello e viene terminata in corrispondenza del decesso dell'intera coorte, ovvero quando tutta la popolazione simulata si trova negli stati assorbenti.

La progressione della popolazione simulata attraverso gli stati del modello è determinata dalle probabilità di transizione, che rappresentano la probabilità di progressione dalla recidiva biochimica a metastasi sistemiche e la mortalità nei due stati.

La progressione del tumore alla prostata dalla recidiva biochimica fino allo sviluppo di metastasi a distanza, in assenza di terapia ormonale, è stata definita sulla base dei risultati dello studio di Pound e colleghi [3]; si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo sugli

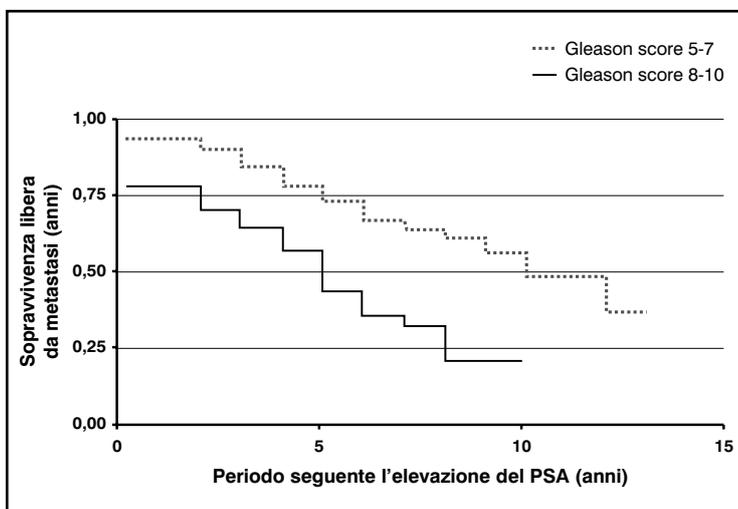


Figura 2
Curve di sopravvivenza libera da progressione per i 304 pazienti dello studio di Pound e colleghi [3]

esiti a lungo termine di 1.997 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale negli anni 1982-1997 in USA.

Le probabilità annuali di passare allo stato MTX sono state ricavate a partire dalle due curve di sopravvivenza libera da progressione registrate per i 304 pazienti che hanno presentato recidiva biochimica, relative a soggetti con Gleason score fino a 7 la prima e con score da 8 in avanti la seconda (Figura 2).

Nel modello di Markov la mortalità è data dalla somma della mortalità specifica della patologia e della mortalità naturale, ricavata dalle tavole di mortalità, per sesso ed età, della popolazione generale italiana [4].

Sulla scorta dei dati pubblicati e di precedenti lavori di modellizzazione della malattia [5] la mortalità specifica della malattia nello stato RB è stata considerata nulla, per cui la mortalità da questo stato clinico viene assunta essere equivalente a quella della popolazione generale maschile di pari età.

La mortalità specifica della malattia, anch'essa ricavata dallo studio di Pound e colleghi [3], viene quindi attribuita interamente allo stato MTX, la cui probabilità di morte complessiva deriva dalla somma di questa con la mortalità della popolazione generale maschile italiana di pari età.

Nell'analisi di costo/efficacia abbiamo considerato tutte le seguenti strategie di manipolazione ormonale:

- l'orchiectomia;
- il trattamento con gli antiandrogeni non steroidei (NSAA, flutamide e bicalutamide) e steroideo (ciproterone acetato);
- il trattamento con un LHRH-agonista tra leuprorelina, goserelina, busirelina e triptorelina;
- il blocco androgenico totale (BAT) con l'uso di un LHRH e di un NSAA.

Si suppone che tutte le terapie ormonali siano iniziate al momento della recidiva biochimica e non vengano interrotte fino al decesso. Il modello non considera l'uso della terapia ormonale come neo-adiuvante (prima di intervento a intento radicale) o come adiuvante (immediatamente dopo l'intervento).

Nel modello le terapie ormonali manifestano la loro efficacia rallentando la progressione dallo stato RB allo stato MTX e riducendo la mortalità da cause tumorali nello stato MTX.

L'efficacia delle terapie ormonali nel ritardare la progressione della malattia dal momento della recidiva biochimica è stata modellizzata sulla base dei dati della meta-analisi di Wilt e colleghi per il database *Cochrane* [6], uno studio sistematico che ha raccolto i dati di 4 trial (VACURG I e II, ECOG e MRC) per un totale di 2.167 pazienti. La review ha verificato l'efficacia della terapia ormonale nel ridurre la mortalità

Anni	OR	IC 95% inf	IC 95% sup
1	3,99	2,55	6,24
2	4,79	2,36	9,71
5	3,15	2,11	4,68
10	3,48	2,44	4,95

Tabella I

Odds Ratio (OR) di sopravvivenza libera da progressione con trattamento ormonale immediato rispetto al ritardato nella review *Cochrane* [6]. Il valore medio è stato usato per il calcolo dello scenario base del modello mentre l'intervallo di confidenza al 95% è stato utilizzato per determinare l'estremo inferiore (IC 95% inf) e superiore (IC 95% sup) nell'analisi di sensibilità

per ogni causa, quella specifica del tumore e la progressione della malattia; quest'ultimo dato è stato incorporato nel modello e posto uguale per tutte le terapie di deprivazione ormonale. Per trasformare il dato pubblicato, espresso in termini di Odds Ratio (OR) di sopravvivenza libera da malattia a 1, 2, 5 e 10 anni (Tabella I), in termini di probabilità di transizione le curve di sopravvivenza di Figura 2, corrette per tali OR, sono state interpolate con una funzione esponenziale ($a \cdot e^{-b \cdot t}$) secondo il metodo dei minimi quadrati (Figura 3).

L'efficacia nel ridurre la mortalità specifica della malattia è stata ricavata dai dati di una review sistematica e meta-analisi condotta per conto dell'agenzia americana AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*) [7] di cui il già citato studio di modellizzazione economica [5] costituiva parte integrante. La review ha riguardato 27 trial controllati per un totale di 7.987 pazienti in trattamento ormonale di prima intenzione, di cui la grande maggioranza (circa 93%) con carcinoma prostatico in stadio metastatico. Nella meta-analisi l'efficacia dei trattamenti è stata quantificata come *hazard*

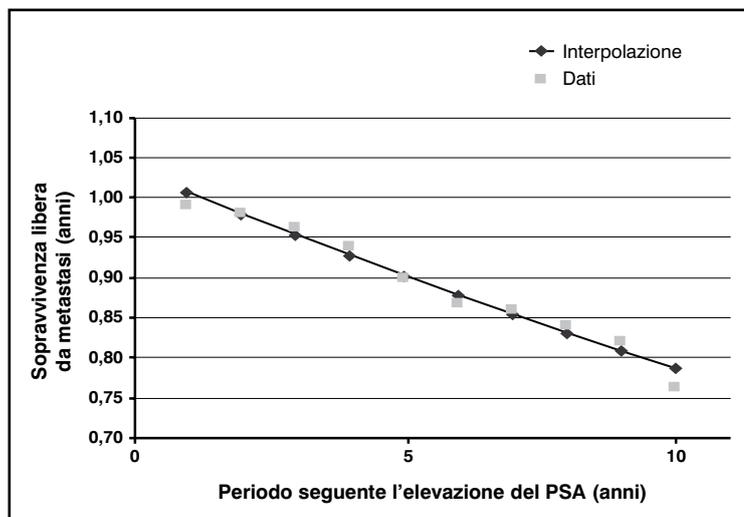


Figura 3

Curve di sopravvivenza libera da metastasi per i pazienti con Gleason Score fino a 7, modificata da [3] secondo gli OR da [6]. Interpolazione tramite curva esponenziale, mediante il metodo dei minimi quadrati

Tabella II

Hazard rate di morte per tutte le cause a due anni per le terapie ormonali rispetto all'orchiectomia [7]

BAT = blocco androgenico totale
NSAA = antiandrogeno non steroideo

Trattamento	Media	IC 95% inf	IC 95% sup
NSAA – flutamide	1,9583	0,369	10,394
NSAA – bicalutamide	1,2027	0,973	1,487
LHRH-agonista – leuprorelina	1,0994	0,207	5,835
LHRH-agonista – goserelina	1,1172	0,898	1,39
LHRH-agonista – buserelina	1,1315	0,533	2,404
LHRH-agonista – triptorelina	1,0994	0,207	5,835
Ciproterone	1,2005	0,592	2,433
BAT – leuprorelina+bicalutamide	0,945	0,779	1,147

rate di morte a 2 anni rispetto all'orchiectomia (Tabella II).

La meta-analisi non comprendeva studi con triptorelina, per cui l'hazard rate per questo farmaco non è riportato. Nel modello abbiamo assunto un'efficacia relativa pari a quella di leuprorelina, sulla base di quanto provato nel trial di efficacia comparativa di Heyns e colleghi [8].

Per ciascun trattamento il valore medio è stato usato per il calcolo dello scenario base del modello mentre l'intervallo di confidenza al 95% è stato utilizzato per determinare l'estremo inferiore e superiore nell'analisi di sensibilità.

Caratteristiche della popolazione simulata

Alla popolazione simulata è stata assegnata un'età media di 69 anni. Tale valore deriva dall'analisi di recenti serie chirurgiche italiane pubblicate, che indicano un'età media al momento della prostatectomia di circa 65 anni [9-12], a cui è stato aggiunto il tempo medio intercorrente dalla chirurgia all'aumento del PSA calcolato sulla base del trial di Pound e colleghi in circa 3,9 anni [3]. Il 68,1% dei pazienti ha un tumore con Gleason Score inferiore o uguale a 7 [3].

Nell'analisi di sensibilità sono stati valutati un'età media al momento della prostatectomia da 50 a 80 anni (valore base \pm 15 anni), un tempo all'aumento del PSA di \pm 20% rispetto al valore base e una proporzione del Gleason Score di \pm 20% rispetto al valore base.

Stato	Utilità	Riferimento bibliografico
RB	0,84	[13]
MTX	0,76	[13]
MTX HR	0,4	[5]

Tabella III

Utilità considerate nel modello di Markov

MTX = malattia in fase metastatica
MTX HR = metastasi distanti ormono-resistenti
RB = recidiva biochimica

Qualità della vita

Per simulare la qualità di vita dei pazienti sono stati assegnati dei pesi (utilità) a ciascuno degli stati del modello di Markov, sulla base dei dati emersi in una recente review sistematica sulla qualità di vita in pazienti con tumore alla prostata [13]. Questo studio ha selezionato 23 articoli riportanti 173 differenti utilità, ottenute da un numero di pazienti variabile da 2 a 422. La meta-analisi di Bremner e colleghi ha quindi proposto un modello, basato sui dati raccolti, per il calcolo di utilità da impiegare in modelli di simulazione economica.

Nel nostro caso abbiamo associato allo stato MTX l'utilità di 0,76 (IC 95% : 0,65 – 0,87) corrispondente allo stadio metastatico del tumore con disfunzioni sessuali gravi (evidentemente presenti nei pazienti in terapia ormonale). In caso di assenza di metastasi lo schema di Bremner aggiunge un incremento di utilità di 0,08 (IC 95% : -0,004 – 0,16) che porta a un'utilità di 0,84 per lo stato RB del nostro modello (Tabella III).

Il modello di Bremner non copre la fase terminale della patologia in cui le metastasi risultano ormono-resistenti e in cui la qualità di vita dei pazienti subisce un rapido peggioramento. A questa particolare fase abbiamo attribuito il peso di 0,4 (0,1 – 0,7) ricavato dal già citato modello economico [5]. Abbiamo assunto che tutti i pazienti in questa fase vadano incontro a chemioterapia con docetaxel + prednisolone, per cui abbiamo imposto che la sopravvivenza media dall'inizio della chemioterapia sia pari a 18,9 mesi (IC 95% : 17 – 21,1), secondo quanto emerso nel trial clinico di riferimento [14].

Per questa ragione abbiamo attribuito a ogni decesso per cause collegate al tumore la disutilità, legata alla fase terminale della malattia, di 0,36 pari alla differenza tra 0,76 e 0,4 per il tempo di 18,9 mesi.

Costi

I costi considerati nell'analisi comprendono i costi diretti dei trattamenti, i costi del monitoraggio della malattia e delle terapie e i costi per la fase terminale gestita con la chemioterapia.

Costi dei trattamenti

Il costo dell'orchietomia è stato calcolato sulla base delle tariffe vigenti, supponendo che il 90% dei casi sia effettuato in ricovero ordinario, come risulta dall'ultimo aggiornamento (2005) della banca dati delle SDO (schede di dimissione ospedaliera) relativamente al DRG 338 – interventi sul testicolo per neoplasia maligna, riportato in Tabella IV [15]. Va fatto notare come nell'attuale realtà italiana la castrazione chirurgica, ancorché proposta, viene solo raramente accettata dai pazienti.

Il costo di acquisizione dei farmaci è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory (elaborazione su dati Informatore 2008 [16]) e delle posologie riportate in scheda tecnica e utilizzate nei trial di riferimento. Dove presenti diverse confezioni ugualmente coerenti con la posologia valorizzata è stata selezionata quella che porta al minore costo mensile (evidenziato in grassetto in Tabella V).

Nel costo dei LHRH-agonisti utilizzato nel modello, oltre al costo di acquisizione del farmaco stesso, è stato aggiunto il costo *una tantum* di 1 mese di terapia con bicalutamide (per evitare il *flare-up*).

La posologia raccomandata di ciproterone è di 200 o 300 mg/die. In mancanza di dati sulla distribuzione dei pazienti tra le due posologie, abbiamo valorizzato il costo in base a una divisione 50/50.

Trattamento	DRG (€)
Ricovero (90%)	3.215,46
Day surgery	1.014,84

Tabella IV*Tariffe DRG per orchietomia*

Nel valorizzare la terapia combinata abbiamo utilizzato leuprorelina come LHRH-agonista (efficacia e tollerabilità almeno equivalenti alle alternative e prezzo inferiore) e bicalutamide come NSAA, per la migliore tollerabilità (20-40% di intolleranze gastrointestinali con flutamide) e maggiore comodità d'uso (una somministrazione al di anziché tre).

Per le molecole disponibili in più formulazioni terapeuticamente equivalenti abbiamo scelto di utilizzare quella al minor costo mensile, evidenziata in grassetto in Tabella V.

Risorse per il monitoraggio

Nel valorizzare le risorse necessarie al monitoraggio e al follow-up, riportate in Tabella VI, abbiamo considerato che tutti i pazienti si sottopongano a una serie di esami clinici a intervalli regolari: quelli necessari al monitoraggio della malattia (esame obiettivo, PSA, ematochimica, imaging alla ricerca di metastasi o per valutarne l'evoluzione) e quelli opportuni in corso di or-

Farmaco	Nome commerciale	Prezzo (€)	Costo mensile al pubblico(€)	Costo mensile al SSN, in distribuzione diretta (€)
Leuprorelina	Eligard® 22,5 mg	387,49	129,16	77,30
	Eligard® 7,5 mg	149,77	149,77	89,64
	Enantone® 11,25 mg	460,14	153,38	91,80
	Enantone® 3,75 mg	177,85	177,85	106,44
Triptorelina	Decapeptyl® 11,25 mg	524,59	174,86	104,66
	Decapeptyl® 3,75 mg	180,10	195,11	116,77
	Gonapeptyl® 3,75 mg	165,61	179,41	107,38
Goserelina	Zoladex® "depot" 10,8 mg	592,35	197,45	118,17
	Zoladex® 3,6 mg	195,06	211,32	126,47
Buserelina	Suprefact® "depot 3" 9,9 mg	409,29	136,43	81,65
	Suprefact® spray	40,89	148,84	89,08
	Suprefact® "depot" 6,6 mg	323,50	161,75	96,81
Bicalutamide (Monoterapia)	Casodex® 28 cpr riv 150 mg	539,66	584,63	349,90
Bicalutamide	Casodex® 28 cpr riv 50 mg	182,63	197,85	118,41
Flutamide	varie 30 cpr 250 mg	20,76	20,99	12,56
Ciproterone 300 mg/die	Androcur® 30 cpr 100 mg	50,81	154,12	92,24
Ciproterone 200 mg/die	Androcur® 30 cpr 100 mg	50,81	102,75	61,50

Tabella V*Costi di acquisizione farmaci*

Esame	Cadenza	Costo unitario (€)	Costo annuale (€)
Esame obiettivo + DRE	Ogni 3/6 mesi	20,66	61,98
PSA ed ematochimica	Ogni 3/6 mesi	41,38	124,14
Densitometria ossea	Annuale	31,50	31,50
Valutazione cardiologica (visita + ECG)	Annuale	32,28	32,28
Ecografia addome	Semestrale	60,43	120,86
Scintigrafia ossea (total body)	Semestrale	113,10	226,20
Totale			596,96

Tabella VI
Costi di esami e test per il monitoraggio

monoterapia (densitometria ossea, valutazione cardiologica).

Le tariffe applicate sono derivate dal nomenclatore specialistico delle prestazioni per acuti [17] (Tabella VI).

Chemioterapia

È stato considerato che tutti i pazienti che raggiungono lo stato di malattia metastatica ormono-resistente vadano incontro a chemioterapia con docetaxel + prednisolone. I dati clinici utilizzati nel modello per questo regime derivano dal trial clinico di riferimento [14] e sono rappresentati da una sopravvivenza mediana di 18,9 mesi (IC 95%: 17,0-21,2), un numero mediano di cicli di terapia uguale a 9,5 (range 1-11) una percentuale di pazienti che sviluppano neutropenia febbrile e anemia grave del 3% e 5%, rispettivamente. Per la valorizzazione sono stati considerati i costi legati al regime chemioterapico (farmaci + somministrazione), alla premedicazione (corticosteroidi + antiemetico) e i farmaci per eventi avversi gravi (anemia III-IV e neutropenia febbrile, rispettivamente trattati con darbepoetina 500 mcg/3 settimane per le prime 9 settimane, 300 mcg/3 settimane successivamente e pegfilgrastim 0,6 ml ogni tre settimane). Ne risulta un costo per la fase terminale (esclusa ormonoterapia) di € 9.475,58.

Per quanto questa stima possa non risultare accurata, è indicativa e viene applicata a tutti i

pazienti della coorte con morte da tumore prostatico: il potenziale di indurre *bias* sul risultato finale di costo/efficacia comparata è pertanto basso, anche in considerazione delle esigue differenze di mortalità cancro-specifica tra i vari gruppi di terapia.

Analisi di sensibilità

Per verificare la robustezza dei risultati del modello rispetto a variazioni dei parametri più rilevanti, abbiamo condotto un'estesa serie di analisi di sensibilità a una via, facendo variare il valore dei parametri clinici dall'estremo inferiore a quello superiore dell'IC 95% riportato dalla fonte originale (e tra parentesi nella sezione precedente), dove non altrimenti specificato nel testo. Per i parametri di costo il range di variazione testato è pari al $\pm 20\%$ dei valori base.

RISULTATI

La simulazione, tramite il modello farmacoeconomico, degli esiti clinici ed economici di un'ipotetica coorte di pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico che presentino una recidiva biochimica dopo l'intervento di prostatectomia radicale, ha prodotto, nelle varie opzioni terapeutiche, un'aspettativa di vita media (LE - *Life Expectancy*) sostanzialmente uniforme intorno a un valore di circa 12 anni, che, pesata per la qualità di vita (QALE - *Quality Adjusted*

Tabella VII
Risultati della simulazione in termini di aspettativa di vita media per paziente (LE), aspettativa aggiustata per la qualità di vita (QALE) e costo per paziente
BAT = blocco androgenico totale
NSAA = antiandrogeno non steroideo

Opzione terapeutica	LE (anni)	QALE (QALYs)	Costo (€/paziente)
Orchiectomia	12,20	9,91	13.069
NSAA - flutamide	11,37	9,28	14.801
NSAA - bicalutamide	11,93	9,70	60.014
LHRH-agonista - leuprorelina	12,06	9,80	21.537
LHRH-agonista - goserelina	12,03	9,78	27.404
LHRH-agonista - buserelina	12,01	9,77	22.550
LHRH-agonista - triptorelina	12,06	9,80	31.282
Ciproterone	11,93	9,70	20.827
BAT - leuprorelina+bicalutamide	12,30	9,98	38.992

Life Expectancy) si traduce in circa 9,8 QALY (Tabella VII). Il costo medio per paziente presenta, invece, una netta variabilità andando dai circa € 13.000 relativi all'orchietomia, fino a oltre € 60.000 del trattamento con bicalutamide in monoterapia.

La differenza significativa nei costi delle alternative si ripercuote nella variabilità dei rapporti di costo/efficacia e costo/utilità che indicano il primo il costo medio per anno di vita, il secondo il costo per QALY. Una comune rappresentazione grafica di tali indici è sul piano della costo/efficacia e costo/utilità (Figura 4) dove ogni alternativa è rappresentata da una retta la cui pendenza è legata al valore del rapporto. Tre le alternative l'orchietomia risulta la più costo/efficace con un ICUR di circa 1.300 €/QALY, mentre nella classe degli LHRH-agonisti il trattamento con leuprorelina risulta essere il più costo/efficace (circa 2.200 €/QALY).

Per valutare la performance farmaco-economica relativa di un'alternativa rispetto a un'altra è necessario calcolare i rapporti di costo/efficacia

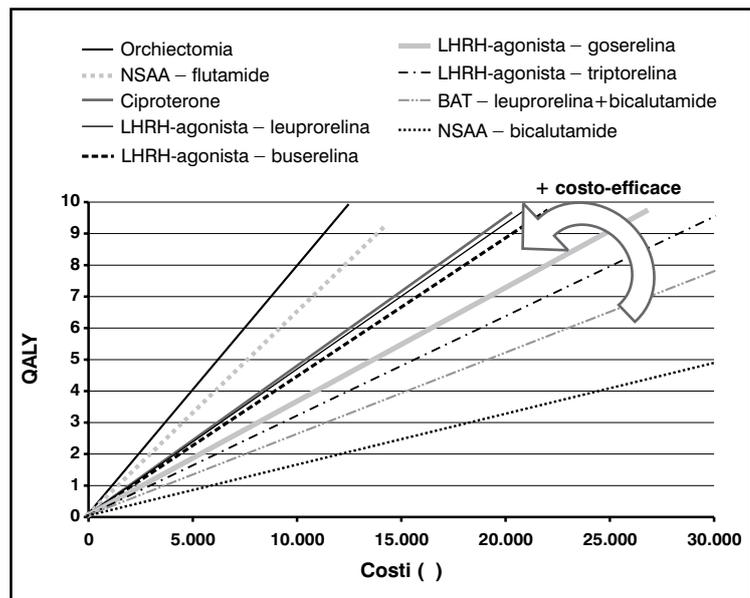


Figura 4

Rappresentazione delle alternative sul piano della costo/utilità. Per ciascuna alternativa il rapporto di costo/utilità è rappresentato dalla pendenza della retta: più la retta è pendente più l'alternativa è costo/efficace

	Orchiectomia	Flutamide	Bicalutamide	Leuprorelina	Goserelina	Buserelina	Triptorelina	Ciproterone	BAT
ICER									
Orchiectomia	-	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	n.a.
Flutamide	dominato	-	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Bicalutamide	dominato	81.876	-	dominato	dominato	dominato	dominato	dominato	dominato
Leuprorelina	dominato	9.885	dominante	-	dominante	dominante	dominante	5.610	n.a.
Goserelina	dominato	19.166	dominante	dominato	-	260.473	n.a.	63.958	n.a.
Buserelina	dominato	12.127	dominante	dominato	n.a.	-	n.a.	20.466	n.a.
Triptorelina	dominato	24.186	dominante	dominato	162.813	205.688	-	82.545	n.a.
Ciproterone	dominato	10.862	dominante	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	n.a.
BAT	277.979	26.246	dominante	72.645	43.877	58.154	32.089	49.505	-
ICUR									
Orchiectomia	-	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	dominante	n.a.
Flutamide	dominato	-	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Bicalutamide	dominato	106.990	-	dominato	dominato	dominato	dominato	dominato	dominato
Leuprorelina	dominato	12.909	dominante	-	dominante	dominante	dominante	7.306	n.a.
Goserelina	dominato	25.031	dominante	dominato	-	339.158	n.a.	83.301	n.a.
Buserelina	dominato	15.840	dominante	dominato	n.a.	-	n.a.	26.657	n.a.
Triptorelina	dominato	31.584	dominante	dominato	211.969	267.804	-	107.500	n.a.
Ciproterone	dominato	14.193	dominante	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	n.a.
BAT	361.548	34.242	dominante	94.515	57.090	75.671	41.750	64.431	-

Tabella VIII

Matrici di confronto di costo/efficacia e costo/utilità tra le alternative studiate. Il valore della costo efficacia incrementale (ICER) o costo utilità incrementale (ICUR) riportato nello schema è: l'effettivo valore calcolato se l'incremento di LE (o QALE) è > 0 e l'incremento di costi è > 0; "dominante" se l'incremento di LE (o QALE) è > 0 e l'incremento di costi è < 0; "dominato" se l'incremento di LE (o QALE) è < 0 e l'incremento di costi è > 0; "n.a." se l'incremento di LE (o QALE) è < 0 e l'incremento di costi è < 0. Le unità di misura sono €/anno di vita salvato (ICER) e €/QALY guadagnato (ICUR)

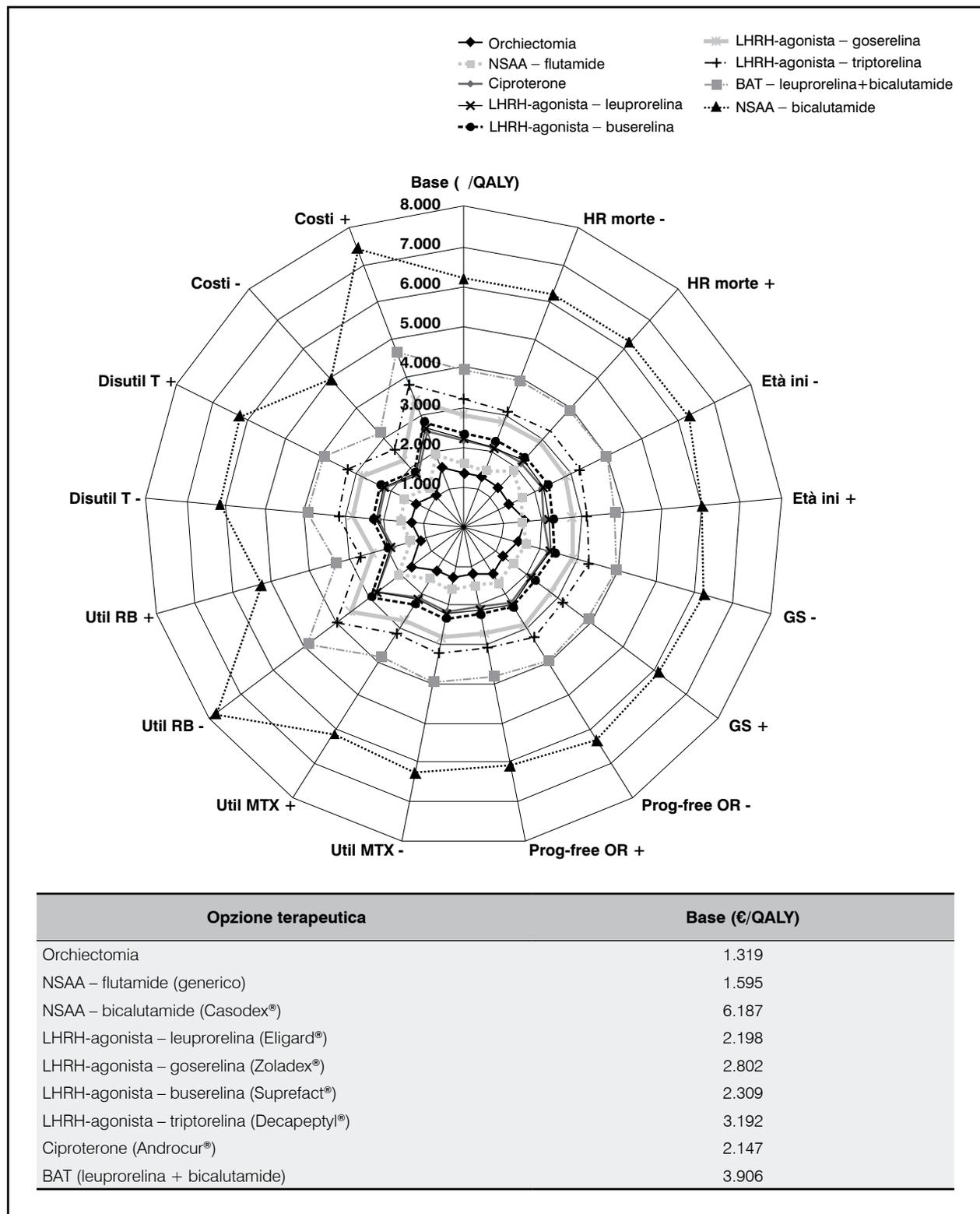


Figura 5

Rappresentazione dell'analisi di sensibilità a una via sul rapporto di costo/utilità (€/QALY) delle alternative considerate

Base = valori di costo/utilità dell'analisi base

HR morte ± = hazard rate di morte rispetto l'orchiectomia

Età ini ± = età iniziale della coorte ad inizio simulazione

GS ± = frazione dei pazienti della coorte con Gleason Score inferiore a 7

Prog-free OR ± = odds ratio, per i trattamenti ormonali, di sopravvivenza libera da progressione dalla recidiva biochimica alle metastasi

Util MTX ± = utilità per lo stato MTX

Util RB ± = utilità per lo stato RB

Disutil T ± = disutilità attribuita ad ogni decesso per cause collegate al tumore, legata alla fase terminale della malattia

Costi ± = costi per i trattamenti, il monitoraggio e la chemioterapia

cia (ICER) e costo/utilità incrementale (ICUR) tra le due. Questi sono dati dal rapporto tra la differenza dei costi e la differenza dell'efficacia o dell'utilità, rispettivamente. Un'utile rappresentazione di tutti i possibili ICER e ICUR dati dai confronti uno a uno tra le alternative considerate è data in Tabella VIII. In questa tabella l'ICER (o ICUR) dell'alternativa A vs. l'alternativa B può essere letto all'incrocio della riga del trattamento A con la colonna del trattamento B. Convenzionalmente l'ICER (o ICUR) di una generica strategia sanitaria A vs. una strategia B viene calcolato solo se A risulta più efficace e più costosa di B. Esso, infatti, rappresenta il costo dell'incremento unitario di efficacia che si ha adottando la strategia A al posto della strategia B. Le altre possibilità sono:

- A è più efficace e meno costosa di B: in questo caso l'ICER risulterebbe negativo e privo di senso; si dice che A è dominante rispetto B;
- A è meno efficace e più costosa di B: anche in questo caso l'ICER risulterebbe negativo e privo di senso; si dice che A è dominato da B;
- A è meno efficace e meno costosa di B: in questo caso l'ICER risulterebbe positivo, ma ugualmente senza senso (a rigore potrebbe essere interpretato come il risparmio corrispondente alla diminuzione unitaria di efficacia che avrei se accetto di utilizzare A, che è meno efficace, rispetto a B).

Nei confronti tra le alternative considerate l'orchietomia risulta dominante sia come ICER sia come ICUR (eccetto rispetto al BAT, leggermente più efficace ma più costoso). Nella classe dei LHRH-agonisti il trattamento con leuprorelina risulta dominante rispetto alle alternative.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata condotta analizzando l'effetto, sul rapporto di costo/utilità delle varie alternative, di variazioni prodotte sui principali parametri del modello. In particolare sono stati fatti variare:

- gli *Odds Ratio* di sopravvivenza libera da progressione che regolano la probabilità di transizione dallo stato RB allo stato MTX (range dall'IC 95% originale della fonte);
- gli *hazard rate* di morte dei trattamenti ormonali rispetto all'orchietomia, che regolano la mortalità nello stato MTX (range dall'IC 95% originale della fonte);
- l'età media della coorte simulata al momento della prostatectomia (65 anni \pm 15 anni) e il tempo medio all'aumento del PSA (3,9 anni \pm 20%);
- la percentuale di pazienti nella coorte simulata con *Gleason Score* fino a 7 (68,1% \pm 20%);
- l'utilità dello stato RB (range dall'IC 95% originale della fonte);
- l'utilità dello stato MTX (range dall'IC 95% originale della fonte);
- la disutilità attribuita ad ogni decesso per cause collegate al tumore, legata alla fase terminale della malattia (range dall'IC 95% originale delle fonti);
- i costi per i trattamenti, il monitoraggio e la chemioterapia (costi base \pm 20%).

Per tutti i trattamenti la variazione più importante, rispetto ai valori base, è legata all'estremo inferiore dell'utilità dello stato RB, che ha prodotto un incremento di circa il 26% dei valori di costo/utilità (Figura 5). È inoltre da notare come le variazioni dei parametri producano risultati omogenei sui diversi trattamenti, per cui la graduatoria di costo/efficacia (dal trattamento più costo/efficace al meno) rimane sostanzialmente stabile (in Figura 5 le linee corrispondenti ai vari di trattamenti non si intersecano). In conclusione l'analisi di sensibilità a una via sui principali parametri del modello dimostra una sostanziale stabilità dei risultati prodotti.

CONCLUSIONI

Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale che presentano recidiva biochimica e che abbiano indicazione al trattamento di deprivazione androgenica (castrazione), il trattamento più efficace in assoluto risulta essere il BAT, che però è anche la strategia associata al maggior costo atteso.

Rapporti di costo/efficacia e costo/utilità incrementale superiori a 50.000 €/QALY (valore che, convenzionalmente si adotta come soglia di accettabilità per la costo/utilità) rispetto alle alternative (eccetto flutamide e ciproterone) indicano che l'adozione sistematica della BAT ha poche probabilità di rappresentare un'allocazione efficiente delle risorse sanitarie.

L'orchietomia è la strategia dal minor costo atteso, dominando tutte le alternative (eccetto BAT) e rappresentando pertanto la scelta più conveniente; tuttavia in Italia, anche se proposta dagli urologi, non viene di fatto quasi mai accettata dai pazienti, anche quelli più anziani.

Flutamide e ciproterone acetato presentano efficacia inferiore rispetto agli analoghi LHRH; flutamide è però gravata da maggiori effetti collaterali (principalmente tossicità epatica e gastroenterica con percentuale di sospensione del trattamento di circa il 9%) e ridotta compliance da parte dei pazienti dovendo essere assunta in tre somministrazioni al giorno, per cui il suo utilizzo clinico si è progressivamente ridotto. Il ciproterone acetato, oltre a presentare una ridotta efficacia rispetto alla terapia con LHRH è gravato da tossicità epatica e cardiovascolare superiore.

Tra gli LHRH-agonisti la miglior performance farmacoeconomica è attesa per leuprorelina, considerando però il brand meno costoso (Eligard®), che domina gran parte delle alternative farmacologiche in monoterapia ed è caratterizzato da ICUR molto vantaggiosi (7-13.000 €/QALY) rispetto a tutte le altre strategie

terapeutiche, incluse quelle meno care e meno efficaci (flutamide e ciproterone), gravate inoltre da maggiori effetti collaterali.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Astellas Pharma Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press, 2004, IARC CancerBase No. 5, version 2.0
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). Cancer Incidence in five Continents. Lyon: IARC Press, 2002, IARC Publication No.155
3. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-97
4. ISTAT, Annuario Statistico Italiano, 2007. Tavola 2.16 - Tavola di mortalità per sesso ed età, anno 2004
5. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1731-9
6. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 4: CD003506
7. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C et al. Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999; Publication No. 99-E0012
8. Heyns CF, Simonin MP, Groscurin P, Schall R, Porchet HC. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 226-31
9. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, Galfano A, Novara G, Mangano A et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int* 2008; 101: 1145-9
10. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B et al. Early continence recovery after open radical prostatectomy with restoration of the posterior aspect of the rhabdosphincter. *Eur Urol* 2007; 52: 376-83. Epub 2007 Feb 12
11. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G et al. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol* 2003; 44: 407-14
12. Gregori A, Simonato A, Lissiani A, Bozzola A, Galli S, Gaboardi F. Laparoscopic radical prostatectomy: perioperative complications in an initial and consecutive series of 80 cases. *Eur Urol* 2003; 44: 190-4; discussion 194
13. Bremner KE, Chong CA, Tomlinson G, Alibhai SM, Krahn MD. A review and meta-analysis of prostate cancer utilities. *Med Decis Making* 2007; 27: 288-98
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12
15. Banca Dati SDO. http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/ric_informazioni/default.jsp (ultima consultazione giugno 2008)
16. Informatore Farmaceutico 2008, Ed. Elsevier-Masson
17. Nomenclatore tariffario nazionale, DM 22/07/1996