



ORIGINAL
RESEARCH

Analisi di costo-efficacia di degarelix vs leuprorelina nella terapia del carcinoma prostatico avanzato ormono-dipendente: l'utilità di un modello farmacoeconomico

The utility of a model-based cost-effectiveness analysis of degarelix versus leuprolide in the therapy of hormone-dependent advanced prostate cancer

Massimo Perachino¹, Mario Eandi²

¹ Direttore della S.O.C. di Urologia dell'Ospedale Santo Spirito di Casale Monferrato (AL)

² Cattedra di Farmacologia Clinica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Torino

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PC) is a very common tumor among men: in Italy its prevalence in 2006 was 0.9%. Androgen deprivation therapy is a way to treat hormone-responsive PC by decreasing testosterone levels. GnRH-analogues, including GnRH-agonists and GnRH-antagonists, are effective for this purpose. AIM: This article presents a cost-effectiveness analysis based on a semi-Markov model comparing the GnRH-antagonist degarelix and GnRH-agonist leuprolide in the treatment of hormone-dependent advanced prostate cancer from the perspective of the Regional Health Service in Veneto Region (Italy) **MATERIALS AND METHODS:** Effectiveness data were retrieved by a 12-month phase III non-inferiority clinical trial, comparing degarelix and 7,5 mg leuprolide in 610 patients treated for hormone-dependent prostate cancer. Epidemiological data came from a national database and were referred to Veneto Region. The values of the healthcare resources were calculated using regional and national prices (€ 2012). The model considers 3 exhaustive and mutually exclusive health status: first-line treatment, further-lines treatment and death. It lasts 10 years, with 28 days per cycle. The entry in the model is hypothesized at the age of 70 (the age with most PCs in Veneto Region). Effectiveness endpoints were life years saved and quality-adjusted life years, using 3% social discount rate. The incremental cost per QALY was related to the range of acceptability proposed by the Associazione Italiana di Economia Sanitaria (€ 25,000-40,000). The budget impact was calculated on a 5-year time horizon. Univariate and probabilistic sensitivity analyses were performed on every hypothesis of the model. **RESULTS:** Degarelix resulted in minor costs if compared to 7.5 mg leuprolide (€ 20,511.64 vs 22,256.49). The cost-driver was chemotherapeutic care (32.45% degarelix vs 44.30% 7.5 mg leuprolide). Life years saved were the same for both the alternatives (5.58), while QALYs obtained were higher in degarelix vs. 7.5 mg leuprolide (4.41 vs. 4.10). QALY better data probably could result from greater delay to disease progression in castrate resistant phase with degarelix than comparator and also due to superior symptoms relief. Therefore degarelix is dominant compared to the agonist. The probability for degarelix to be cost-effective increases with the increasing of the threshold for incremental QALY, being 69.95%, 93.76%, 95.55%, and 97.42% for threshold values equal to € 0, € 25,000, € 40,000, and € 100,000, respectively. The use of degarelix in Veneto Region instead of 7.5 mg leuprolide would result, after a five-year period, in total savings for the Regional Health Service equal to € 4,783, considering the treatment of 259 patients. **CONCLUSIONS:** In the treatment of hormone-dependent advanced prostate cancer PC, degarelix is thought to be an economically rational investment of resources for the Regional Health Service of Veneto Region because it's dominant, in term of cost-effectiveness, to the comparator (agonist) thanks to superior QALY and reduced costs.

Keywords

Prostate carcinoma; Modeling; Cost-effectiveness analysis; Degarelix; Leuprolide; Androgen deprivation therapy

INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico (CP) rappresenta una delle più frequenti cause di malattia e mortalità oncologiche nel sesso maschile, secondo

solo al carcinoma polmonare [1]. La malattia progredisce lentamente lungo un arco temporale esteso fino allo sviluppo di metastasi a distanza. L'età mediana alla diagnosi è di

Corresponding author

Massimo Perachino
massimo.perachino@auro.it

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato con il finanziamento integrale di Ferring Spa

68 anni e circa il 90% delle nuove diagnosi avviene dopo il 55° anno di età [2]. I tassi di incidenza e di mortalità aumentano con il crescere dell'età, che rappresenta il principale fattore di rischio riconosciuto. Nell'ottica di un *trend* di continuo invecchiamento della popolazione, appare evidente come il costo della malattia sia destinato ad aumentare nei prossimi anni ed è chiara l'esigenza di valutare il risultato dei trattamenti disponibili, al di là del semplice prezzo dei farmaci, considerandone soprattutto l'impatto terapeutico nel medio-lungo periodo. È doveroso pertanto ragionare in un'ottica di HTA (*Health Technology Assessment*) dove l'analisi più completa per il calcolo dei costi di gestione di una patologia è quella di costo-efficacia nel quale vengono confrontate alternative terapeutiche diverse in termini di risorse assorbite e risultati generati sulla salute dei pazienti. Poiché l'analisi costo-efficacia deve essere condotta in termini incrementali [3,4], vi è necessità di un indicatore (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER cfr. Glossario) che esprima la differenza tra i costi dei programmi sanitari confrontati (GnRH agonisti vs GnRH antagonisti) rapportata alla differenza tra le conseguenze da questi generate (efficacia netta). Di norma, l'ICER indica al decisore, clinico o istituzionale, quanto costa in più o in meno ogni unità di efficacia incrementale che si ottiene utilizzando la strategia A (GnRH antagonisti-nuova terapia) rispetto alla strategia B (GnRH agonisti-terapia di riferimento).

Terapia di deprivazione androgenica

La patologia oncologica prostatica si intende "avanzata" quando presenta interessamento linfonodale (N1) con o senza presenza di metastasi (M0 o M1) [5].

Le più recenti linee guida della *European Association of Urology* (EAU) [6] raccomandano che il cancro alla prostata in stadio avanzato venga trattato con uno a scelta tra due tipi di terapia di deprivazione androgenica (ADT): orchietomia bilaterale o castrazione medica mediante deprivazione ormonale. Benché la prima delle due procedure sia generalmente efficace e dia luogo a complicanze di scarsa entità, essa presenta lo svantaggio di impattare pesantemente a livello psicologico, per cui è scarsamente accettata dai pazienti; inoltre non consente una terapia di deprivazione androgenica intermittente [7]. Il 90% dei pazienti con cancro alla prostata avanzato, in cui la terapia a intento curativo (prostatectomia radicale e/o radioterapia) non ha funzionato, risponde alla ADT [8] grazie al fatto che le cellule tumorali prostatiche necessitano degli androgeni per moltiplicarsi [7]; ciò dimostra ancora una

volta che in caso di progressione della malattia l'approccio farmacologico rimane il *gold standard*. La castrazione medica attualmente raccomandata in prima linea prevede l'uso di agonisti del GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) che tramite un'azione di desensibilizzazione nei confronti dei recettori per il GnRH localizzati nell'ipofisi, consentono di ridurre il rilascio di LH (*Luteinizing Hormone*) e FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*). A seguito della diminuita secrezione di LH, i testicoli producono meno testosterone, e si ottiene così l'effetto desiderato [7]. Il meccanismo d'azione degli agonisti del GnRH è tale per cui inizialmente lo stimolo ipofisario determina un aumento dei livelli di testosterone, che può a sua volta determinare stimolo alla proliferazione per le cellule tumorali della prostata ed esacerbazione di alcuni sintomi (nel complesso denominati *flare up*), quali la compressione del midollo spinale, il dolore osseo e l'ostruzione dell'uretra [8]. Dopo circa un mese di trattamento con agonisti del GnRH, i recettori ipofisari vengono sottoposti a una *down regulation* per cui si assiste a una riduzione dei livelli di testosterone sotto la soglia di castrazione che normalmente si mantiene nel tempo. Per tentare di ridurre l'impatto relativo al fenomeno del *flare up* degli agonisti, in clinica si usa associare un farmaco antiandrogeno non steroideo *per os* per almeno un mese. Lo sviluppo di antagonisti del GnRH, pur rappresentando la via più ovvia, almeno a livello fisiologico, per cercare di ottenere una diminuzione dei livelli di testosterone veloce, reversibile e senza l'inconveniente del picco iniziale di testosterone, ha subito diversi rallentamenti per via degli aspetti chimico-fisici di solubilità che hanno determinato una notevole difficoltà nell'ottenere un'efficace e sicura formulazione depot [9]. Tali limiti sono stati superati e si è giunti quindi ad avere a disposizione un antagonista del GnRH (degarelix) approvato alla fine del 2008 dall'FDA ed all'inizio del 2009 dall'EMA per la cura dei pazienti con cancro alla prostata ormono-dipendente in stadio avanzato. Proprio recentemente, grazie a nuovi dati di efficacia e sicurezza provenienti dai trial tuttora in corso, le linee guida [10-11] hanno contemplato l'impiego di un antagonista del GnRH, in prima linea in pazienti ADT *naive* in alternativa agli agonisti del GnRH.

Confronto fra antagonista (novità) ed agonista (riferimento)

Il modello di costo-efficacia qui presentato ha preso in considerazione il confronto fra degarelix e leuprorelina 7,5 mg per alcune specifiche ragioni: innanzitutto il dosaggio da 7,5 mg è quello più impiegato a livello

mondiale ed è di più recente commercializzazione. Inoltre, rispetto agli altri agonisti a basso dosaggio ha dimostrato una maggiore efficacia nella riduzione dei livelli di testosterone e nel relativo mantenimento nel tempo al di sotto dei livelli di castrazione [12]. Infine, leuprorelina 7,5 mg rappresenta di fatto la classe degli agonisti del GnRH, come dimostrato da numerosi studi da cui si desume che non vi sono differenze statisticamente significative in termini di outcome clinici tra i vari agonisti del GnRH [13,14] nè tanto meno tra le dosi di leuprorelina 3,75 mg e 7,5 mg [15-21]. Inoltre, le formulazioni mensili e trimestrali degli agonisti del GnRH sono risultate equivalenti a livello farmacologico, clinico e di tollerabilità [22-29].

MATERIALI E METODI

Modello costo-efficacia

L'analisi di costo-efficacia di degarelix, antagonista del GnRH, e di leuprorelina 7,5 mg, agonista GnRH, nel trattamento del carcinoma alla prostata ormono-dipendente in stadio avanzato, riportata nel presente studio, è basata su un modello semi-markoviano sviluppato da BresMed Health Solutions (<http://www.bresmed.co.uk/>) relativo al Galles. I dati epidemiologici, di *current practice* terapeutica e di costo sono stati adattati alla Regione Veneto assumendo come riferimento specifico la prospettiva del Servizio Sanitario Regionale (SSR) e mantenendo validi i dati di efficacia tratti dallo studio clinico registrativo di degarelix di fase III [8] in cui si confrontavano appunto le due molecole. L'obiettivo del modello è quello di stimare l'impatto economico dei trattamenti per il carcinoma della prostata a lungo termine, tentando di supplire alla mancanza di dati clinici da studi prospettici a lungo termine. Infatti è ben noto che i modelli consentono, con tutti i limiti del caso, di confrontare a medio-lungo termine due scenari di cura specie nel caso di patologie a lenta progressione come il carcinoma della prostata in cui è difficilmente attuabile uno studio clinico a 15 anni. Inoltre, se ipoteticamente fosse realizzabile mantenendo nel tempo rigidi criteri di protocollo, il decisore dovrebbe attendere un arco temporale notevole prima di arrivare a ottenere le conclusioni. Tale attesa porterebbe ad avere un contesto socio-sanitario, in cui applicare le relative conclusioni, ben differente rispetto a quello di partenza. I motivi che hanno portato all'applicazione del modello farmacoeconomico proprio sul Veneto comprendono, innanzitutto, l'esempio di gestione delle risorse sanitarie di tale regione che è molto ben definito: è infatti una delle più virtuose da questo punto di vista, realtà

rara in Italia, e si avvale in maniera sistematica dell'HTA per l'allocazione delle risorse [30], prevedendo finanziamenti *ad hoc* e reperibilità di reportistica online. Inoltre aderisce anche a progetti regionali di *Horizon Scanning* e di HTA a livello europeo. L'HTA consente di considerare contemporaneamente diversi aspetti: clinici, assistenziali, sociali, organizzativi, economici, etici e legali e tutte le implicazioni derivanti dall'introduzione o dalla dismissione di una determinata tecnologia sanitaria [30]. Si pone, quindi, come un approccio particolarmente importante per il decisore sanitario, e ancor più prezioso dato il momento economicamente sfavorevole. Inoltre la banca dati in ambito sanitario di questa regione è più completa e più affidabile persino rispetto ai dati nazionali.

Struttura del modello

Il modello utilizzato per l'analisi costo-efficacia è di tipo semi-markoviano (Figura 1). Un'iniziale struttura ad albero consente di rappresentare la scelta tra degarelix e leuprorelina o altri agonisti del GnRH. La struttura del modello prevede tre stati di salute esauritivi (ovvero non ne contempla di ulteriori) e mutuamente esclusivi nel quale il paziente può trovarsi, cioè può permanere o transitare in un solo stato di salute per ciascun ciclo:

- stato 1: I linea di trattamento;
- stato 2: linee di trattamento successive alla I;
- stato 3: morte.

Dove:

- I linea di trattamento (terapia ormonale): degarelix oppure leuprorelina 7,5 mg (in alternativa paritetica altro agonista del GnRH) associata solamente durante il primo mese ad antiandrogeno (bicalutamide o ciproterone);
- II linea di trattamento (terapia ormonale) in caso d'inadeguata risposta del paziente ovvero conseguente aumento del PSA: bicalutamide o flutamide in aggiunta alla terapia ormonale impostata in I linea. Si può ricorrere all'aggiunta di fluconazolo in caso d'insufficiente risposta;
- III linea di trattamento (chemioterapia): estramustina e in seguito a progressione passaggio a docetaxel, con premedicazione a base di desametasone e prednisone.

Lo stato 3 (morte) è assorbente, cioè senza ritorno, mentre sono previste le transizioni dagli altri due stati. Le probabilità di permanenza nel 1° e 2° stato, ovvero di transitare dal 1° al 2° e dal 1° e 2° stato allo stato di morte, sono state ricavate dai risultati di studi clinici e dai dati di mortalità specifica per CP, o di mortalità per ogni causa in funzione dell'età. L'outcome clinico è dunque rappresentato dal

tasso di risposta al trattamento da cui dipende la permanenza o la transizione in uno dei tre stati. La transizione tra stati avviene per cicli di 28 giorni (4 settimane). L'arco temporale considerato dal modello markoviano è di 10 anni, una durata giudicata compatibile con la sopravvivenza media di un paziente affetto da CP. La permanenza in ciascuno degli stati 1 e 2 comporta uno specifico consumo di risorse sanitarie e un tempo di sopravvivenza ponderato per la qualità di vita. Il modello, per ognuna delle alternative confrontate, degarelix vs leuprorelina, stima il valore cumulativo dei costi delle risorse consumate dall'inizio del trattamento di I linea fino alla morte; inoltre, stima gli anni di sopravvivenza e i relativi anni di vita ponderati per la qualità di vita (*Quality-Adjusted Life Years* – QALY; cfr. Glossario). I QALY rappresentano il guadagno in anni di vita, pesati per la qualità della stessa, indotto da una strategia terapeutica rispetto a un'altra. La qualità di vita corrispondente alla sopravvivenza in ognuno dei tre stati di salute deriva da dati di letteratura [31-33] ed è comprensiva dell'impatto degli eventi avversi sulla qualità di vita sperimentata dal paziente.

Costi, anni di vita guadagnati e QALY sono stati attualizzati utilizzando un tasso di sconto del 3%, coerentemente a quanto stabilito da linee-guida nazionali e internazionali [3,4,34]. Il modello di analisi costo-efficacia è stato utilizzato per stimare in modo particolare l'ipotetico impatto sul budget sanitario regionale dovuto all'introduzione sul mercato del nuovo farmaco degarelix capace di competere con leuprorelina in quanto, indistintamente dalle molecole, gli agonisti sono considerati attualmente lo standard di cura ormonale nel trattamento del CP in stadio

avanzato. A tal fine il modello assume che l'età del paziente all'inizio della simulazione sia di 70 anni, età che fa registrare il più elevato numero di CP nella Regione Veneto (807 casi per anno) sul totale delle neoplasie riscontrate nella stessa classe di età [35,36].

Fonti dei dati

Dati clinici e di efficacia

Il tempo di permanenza dei pazienti nello stato 1 del modello è stato ricavato dai risultati dello studio clinico registrativo di Klotz et al. [8], utilizzando i dati di efficacia e tollerabilità relativi alla popolazione *intention-to-treat* (ITT) costituita da 610 soggetti con adenocarcinoma della prostata in ogni stadio. I pazienti erano stati randomizzati a ricevere per un anno una dose mensile di degarelix 80 mg s.c o leuprorelina 7,5 mg i.m. Obiettivo primario dello studio era dimostrare l'efficacia di degarelix nel raggiungere e mantenere la soppressione di testosterone al di sotto di 0,5 ng/ml nei 12 mesi di trattamento. Tale obiettivo è stato raggiunto dal 97,2% (IC = 93,5-98,8) dei pazienti in trattamento con degarelix e dal 96,4% (IC = 92,5-98,2) dei pazienti nel gruppo agonista. I pazienti nel gruppo antagonista hanno raggiunto livelli di testosterone sierico (T) < 0,5 ng/ml in tempi più rapidi, rispetto all'agonista (pazienti a target: 52% vs 0% al giorno 1, 99% vs 1% al giorno 7; 100% vs 18% al giorno 14). Inoltre nei pazienti trattati con degarelix si è registrata una diminuzione media di testosterone pari al 94% al giorno 3 e, a differenza di leuprorelina, in nessun paziente si è verificato un innalzamento di testosterone (inteso come un superamento ≥ 15% del livello basale di testosterone nelle prime due settimane). Queste differenze sono risultate statisticamente significative (p < 0,001). Nel gruppo leuprorelina veniva lasciata a discrezione del medico la decisione di associare o meno una compressa/die di bicalutamide 50 mg per la protezione dal *flare up* dall'inizio del trattamento: al termine del trial l'11% dei soggetti in tale gruppo hanno ricevuto bicalutamide L'81% dei pazienti di questo gruppo non trattati con bicalutamide hanno avuto innalzamenti (*surge*) dei livelli di testosterone ≥ 15% dal valore basale per due giorni nell'arco delle prime due settimane. Le *surge* di testosterone si sono verificate anche nel 74% di coloro che avevano ricevuto bicalutamide.

Infine, il livello mediano di PSA ai giorni 14 e 28 è risultato essere significativamente minore nel gruppo degarelix, rispetto al gruppo leuprorelina (p < 0,001). Gli eventi avversi osservati, la maggior parte dei quali di intensità lieve o moderata, sono risultati sovrapponibili tra i due farmaci. È stata però eviden-

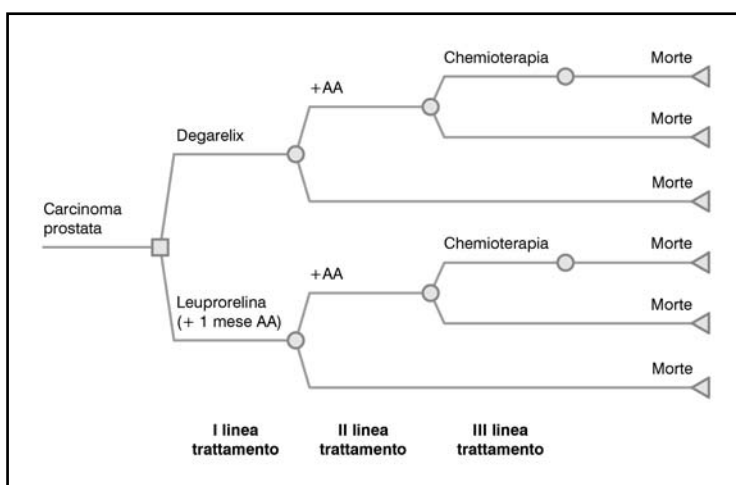


Figura 1. Struttura del modello decisionale utilizzato per analizzare, mediante la transizione tra stati, l'evoluzione clinica dei pazienti sottoposti ai diversi trattamenti ADT

AA = antiandrogeno

ziata una minore e significativa incidenza di artralgia (9% vs 4%; $p < 0,05$) e di infezioni urinarie (9% vs 3%; $p < 0,01$) nel gruppo degarelix, rispetto a quello di leuprorelina 7,5 mg. Infine, la somministrazione di degarelix s.c ha fatto registrare un maggior numero di reazioni al sito di iniezione, rispetto a leuprorelina i.m. (40% vs 1%; $p < 0,001$) frutto della differente modalità di somministrazione. Un dato estremamente interessante è quello relativo all'indicatore di sopravvivenza libera da progressione (PSA *progression free survival*) valutato in una successiva *pre-planned* subanalisi [37] dalla quale emerge che degarelix dopo 12 mesi di trattamento ha dimostrato una minore e significativa probabilità di progressione ($p = 0,0495$) rispetto a leuprorelina 7,5 mg. Tale dato impatta sulla probabilità di transizione da I linea di trattamento a II linea e successive, infatti ciò dimostrerebbe che una terapia con degarelix è in grado di posticipare maggiormente rispetto all'agonista la progressione della malattia (ripresa di PSA o decesso). Il tutto si riflette a sua volta sul tempo di permanenza nello stadio 1; infatti a parità del numero di pazienti trattati nel medesimo arco temporale (1 anno), un maggior numero di pazienti con degarelix rimarrà nello stadio 1, mentre con agonista un maggior numero di pazienti dovrà transitare allo stadio 2, con conseguente aumento di risorse consumate (farmaci, tempo del personale, visite, ecc.). La permanenza dei pazienti nello stato 2, la durata e gli esiti dei trattamenti di II e III linea sono stati ricavati da dati di letteratura [31-33]. La probabilità di transizione allo stato assorbente della morte può essere rappresentata considerando due ipotesi alternative: la presenza oppure l'assenza di mortalità età-specifica per CP quale rischio concorrente della mortalità età-specifica per tutte le cause [38]. Nel modello vengono considerati entrambi i rischi di mortalità e la transizione alla morte viene simulata assumendo che il paziente affronti il rischio concorrente di mortalità età-specifico per CP, posto che non sia già deceduto per altre cause di mortalità età-specifiche diverse dal CP. Ciascuna ipotesi di mortalità è stata indagata non solo per tutti i pazienti ITT, ma anche per una sottopopolazione con prognosi più sfavorevole (PSA > 20 ng/ml), per la quale verrà fatto un accenno sui risultati ottenuti.

Dati epidemiologici e risorse sanitarie

I dati epidemiologici di incidenza e mortalità per CP utilizzati nel modello sono quelli della Regione Veneto (Tabella I), in particolare la mortalità età-specifica per tutte le cause riferita alla Regione Veneto è stata ricavata da dati ISTAT [39], mentre la mortalità età-spe-

	Tasso di incidenza per CP (n. casi annui/100.000 abitanti)	Mortalità cruda per CP (n. casi annui/100.000 abitanti)
0-44 anni	0,45	0
45-54 anni	17,35	1,86
55-64 anni	115,39	11,63
65-74 anni	440,86	54,48
75-84 anni	994,70	215,99*

Tabella I. Incidenza e mortalità per carcinoma prostatico nella regione Veneto nel 2005 [40] * In assenza di un dato ad hoc, tale tasso è stato considerato valido anche per la popolazione > 85 anni

cifica per CP è stata estratta dalla banca dati oncologica nazionale dell'ISS [40].

Costi diretti sanitari

Nel modello sono state considerate, contegiate e valorizzate le seguenti risorse sanitarie:

- farmaci per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato (sostanzialmente terapia ormonale con GnRH-analoghi ed antiandrogeni in I e II linea; farmaci chemioterapici di III linea) (Tabella II);
- tempo personale sanitario per la relativa somministrazione;
- gestione degli eventi avversi della terapia e delle complicanze relative alla patologia, quali compressione del midollo spinale di grado lieve, moderato o grave ed eventi muscolo-scheletrici di grado lieve, moderato o grave;
- visite ambulatoriali;
- test diagnostici e di monitoraggio di laboratorio e per immagini;
- visite del Medico di Medicina Generale (MMG);
- accessi del personale sanitario presso il domicilio del paziente;
- ricoveri in regime diurno od ordinario;
- terapia del dolore intesa ad alleviare i sintomi derivanti dalla neoplasia (costo dei farmaci somministrati e delle risorse sanitarie consumate quali visite, ricoveri, ecc.).

Per la quantificazione delle suddette risorse sanitarie, si è fatto riferimento ai dati già presenti nel modello originale gallese, quando ritenuti non difforni dalla pratica clinica presente nel nostro Paese: in particolare è stato introdotto il sistema dei DRG per la valorizzazione dell'attività di ricovero ospedaliero e sono stati sostituiti i farmaci che in Italia non sono disponibili o non sono prescritti con quell'indicazione con altri usati con gli stessi scopi (Tabella II e III). La monetizzazione delle risorse sanitarie è stata condotta secondo la prospettiva del SSR della Regione Veneto e quindi le risorse sono state valorizzate mediante i più recenti riferimenti monetari

regionali disponibili, espressi in € ed aggiornati al 2012, quali la tariffe per le prestazioni domiciliari, ambulatoriali e ospedaliere o, dove non disponibili, mediante tariffe e accordi nazionali. I prezzi relativi ai GnRH agonisti sono quelli risultanti dalla gara regionale 2012 laddove disponibili in quanto aggiudicatari, per alcune molecole fuori gara si è utilizzato il prezzo ex-factory al netto dello sconto minimo alle strutture SSN. Per degarelix non essendo stato incluso nella gara in quanto di più recente immissione in commercio si è considerato il prezzo ex-factory al netto degli sconti alle strutture SSN ovvero il prezzo di fornitura (Tabella II). Sebbene sarebbe stato metodologicamente più corretto utilizzare i prezzi ex-factory per tutti i farmaci, è stato scelto di utilizzare, dove disponibili, i prezzi risultati dalla gara regionale al fine di verificare se degarelix possa esse-

re conveniente anche in una situazione alquanto sfavorevole, cioè nel caso in cui il prezzo di fornitura di leuprorelina 7,5 mg fosse ben più basso del prezzo ex-factory al netto dello sconto minimo di legge per le strutture sanitarie. Per identificare le voci di costo relative alla terapia del dolore neoplastico si è fatto riferimento allo studio di Guest del 2006 [41], nel quale venivano riportati i farmaci utilizzati e le risorse sanitarie associate in diverse tipologie di tumori allo stadio avanzato, compreso quello della prostata. Per la determinazione dell'impatto budgetario sulle disponibilità economico-finanziarie della Regione Veneto, conseguente alla prescrizione di degarelix al posto dell'agonista del GnRH sono state adottate alcune ipotesi di ricerca: innanzitutto è stata ipotizzata la permanenza dei risultati del modello di analisi di costo-efficacia realizzato e l'assenza

Principio attivo	Brand	Dose	Prezzo (€/dose)	Fonte
Farmaci in I linea (terapia ormonale)				
Degarelix (dose iniziale)	Firmagon	240 mg	244,87	Ferring Italia, S.p.A
Degarelix (dose mantenimento)	Firmagon	80 mg	129,00	Ferring Italia, S.p.A.
Leuprorelina	Eligard	7,5 mg	64,43	Distribuzione diretta Veneto*
Leuprorelina	Eligard	22,50 mg	164,88	DGR, 2012 [42]
Goserelina	Zoladex	3,6 mg	88,66	DGR, 2012 [42]
Goserelina	Zoladex	10,8 mg	269,24	DGR, 2012 [42]
Triptorelina	Decapeptyl	3,75 mg	77,48	Distribuzione diretta Veneto*
Triptorelina	Decapeptyl	11,25 mg	225,67	Distribuzione diretta Veneto*
Buserelina	Suprefact	9,9 mg	247,97	DGR, 2012 [42]
Bicalutamide	Generico	50 mg	0,21	DGR, 2012 [42]
Farmaci II linea (in aggiunta alla terapia ormonale)				
Flutamide	Eulexin	250 mg	0,09	DGR, 2012 [42]
Fluconazolo	Diflucan	200 mg	2,06	Distribuzione diretta Veneto*
Farmaci per la chemioterapia (III linea)				
Estramustina	Estracyt	140 mg	0,71	Distribuzione diretta Veneto*
Docetaxel	Generico	80 mg	21,91	DGR, 2012 [42]
Desametasone	Decadron	0,5 mg	0,063	Distribuzione diretta Veneto*
Prednisone	Deltacortene	5 mg	0,02	Distribuzione diretta Veneto*
Farmaci per la terapia del dolore				
Tramadolo	Contramal	100 mg	0,058	DGR, 2012 [42]
Paracetamolo + codeina	Coeferralgan	500 mg + 30 mg	0,17	DGR, 2012 [42]
Bisacodile	Dulcolax	5 mg	0,06	DGR, 2012 [42]
Loperamide	Dissenten	2 mg	0,015	DGR, 2012 [42]
Omeprazolo	Generico	20 mg	0,085	DGR, 2012 [42]
Ondansetron	Generico	8 mg	0,32	DGR, 2012 [42]
Pregabalin	Lyrica	300 mg	0,96	Distribuzione diretta Veneto*
Diazepam	Generico	5 mg	0,13	Distribuzione diretta Veneto*
Sodio valproato	Depakin	500 mg	0,084	DGR, 2012 [42]

Tabella II. Prezzo di fornitura nella Regione Veneto dei farmaci utilizzati nel modello

DGR = Delibera della Giunta Regionale

* pari circa 0,71 prezzo ex-factory

di limitazioni alla prescrizione di degarelix in alternativa a leuprorelina 7,5 mg somministrati mensilmente. Inoltre l'orizzonte temporale considerato è il quinquennio compreso tra 2012-2016, estremi compresi. Per la stima dei pazienti incidenti il modello assume che nei 5 anni considerati, il numero di pazienti che inizieranno il trattamento con degarelix aumenterà progressivamente facendo variare la dimensione della coorte di pazienti che verranno trattati ogni anno e che genereranno la relativa spesa sanitaria. Il tasso di penetrazione nel tempo di un nuovo farmaco sul mercato viene stimato sulla base di alcune valutazioni ai fini di quantificare una quota di mercato che la molecola raggiungerà nel corso dei mesi. In particolare, i fattori che vengono considerati sono:

- posizionamento nella *current practice* del prodotto in linea con le indicazioni terapeutiche autorizzate: nel caso specifico degarelix è una I linea ormonale in alternativa all'agonista, per cui andrà a sostituire le prescrizioni di quest'ultimo;
- leggi di mercato: si ipotizza che il nuovo farmaco sottrarrà prescrizioni al farmaco meno impiegato, in questo caso goserelina e buserelina in base ai dati di consumo in Veneto [48];
- staticità del mercato: presenza di prodotti storici (agonisti del GnRH) da almeno vent'anni con efficacia consolidata;
- *place on therapy* della terapia ormonale: essendo degarelix una I linea, la terapia ormonale in questo *setting* è oramai affermata per una certa tipologia di pazienti (e numerosità). Per cui l'introduzione di degarelix non aumenterà in assoluto il numero di pazienti trattati con terapia ormonale (agonista più antagonista).

Infine tale contesto regionale ha consentito di analizzare in termini economici le situazioni più vantaggiose per il farmaco di comparazione analizzato (leuprorelina 7,5 mg), infatti mentre per degarelix è stato considerato il prezzo ex-factory da listino, per leuprorelina 7,5 mg è stato utilizzato un prezzo di fornitura derivante dalla gara regionale. In altri contesti italiani il prezzo di fornitura di quest'ultimo è notevolmente superiore al prezzo di gara, pertanto il differenziale di costo diretto fra i due farmaci *a priori* si viene a ridurre ulteriormente nel caso si confrontino i soli costo-confezione. Sulla base delle suddette considerazioni la stima della proporzione dei pazienti attesi trattati con degarelix è: 3,4% nel 2012, 3,5% nel 2013, 4,4% nel 2014, 5,2% nel 2015 e 6% nel 2016. La stima dei pazienti totali in terapia ormonale nel 2012 è stata effettuata utilizzando come base i dati relativi al consumo di GnRH-agonisti tra i pa-

Voci di costo	Fonte
Personale sanitario e test diagnostici	
Visita infermiere professionale, visita MMG, visita urologica/oncologica ambulatoriale, fisioterapia, scintigrafia ossea, tomografia assiale, risonanza magnetica nucleare, routine ematochimica	Cod. IPASVI 001 T [43] DPR n.270 del 28/07/2000 [44] Cod. 89.7, 93.39.1, 88.94H, 88.01, 88.95.5, 90.62.2, 90.56.5, 90.16.3 [45]
Chemioterapia e terapia del dolore	
Chemioterapia, visita MMG, visita infermiere professionale, visita urologica ambulatoriale, ospedalizzazione	DRG 409 M, 410 M [46], DPR n.270 del 28/07/2000 [44], Cod. IPASVI 001 T [43], Cod. 89.7 [42,45]
Eventi avversi – compressione midollo spinale	
Ricovero per radioterapia, interventi sul midollo spinale con e senza complicanze e comorbidità (CC), gestione sanitaria domiciliare paziente deambulante e non deambulante	DRG 409 M, 531 C, 532 C [46,47]
Eventi avversi – eventi muscolo-scheletrici	
Segni e sintomi relativi al sistema muscolo-scheletrico e al tessuto connettivo, malattie del tessuto connettivo con e senza CC	DRG 247 M, 240 M, 241 M [46]

Tabella III. Fonte dei costi correlati a personale sanitario, test diagnostici ed eventi avversi

zienti con CP nella Regione Veneto [35,48]; il risultato di tale stima è stato di 7.402 pazienti, di cui 6.607 prevalenti e 795 incidenti. Infine, per la valutazione dell'impatto sul budget dovuto all'introduzione di degarelix in alternativa a leuprorelina 7,5 mg, il modello assume che i dati di input siano costanti nel tempo e non vengano introdotte limitazioni economiche, logistiche o organizzative nella scelta dei farmaci analizzati.

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è un procedimento atto a testare la robustezza di un modello economico: consiste nell'esaminare sistematicamente i cambiamenti dei risultati dell'analisi quando variabili chiave, ritenute più incerte o rilevanti, cambiano valore entro un *range* specificato. Se i risultati non mutano in maniera sostanziale, possono essere ritenuti affidabili per supportare decisioni anche sotto il profilo economico. Nella presente analisi sono state condotte due fra le possibili tipologie di analisi di sensibilità proposte dalla letteratura: l'analisi univariata e quella probabilistica.

Analisi di sensibilità univariata

Prevede il cambiamento di una singola variabile per volta, mantenendo le altre costanti, cioè al medesimo valore che esse avevano nell'analisi di base [3,4,49].

L'analisi di sensibilità univariata si è orientata:

- alla variazione del tasso di attualizzazione (0, 5, 7 e 10%), parametro rilevante qualora i programmi sanitari oggetto di

- confronto generino costi e producano effetti sulla salute dei pazienti lungo un orizzonte temporale superiore all'anno di inizio della relativa comparazione;
- all'azzeramento dei costi relativi alla chemioterapia;
 - all'ipotesi di pari efficacia delle alternative comparate, in termini di risposta al trattamento, dopo il primo anno;
 - alla variazione della durata del modello (2, 5 e 15 anni), al fine di esaminare gli effetti dell'orizzonte temporale dell'analisi costo-efficacia sull'importo dell'ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*);
 - alla variazione dell'età del paziente all'ingresso nel modello (65 e 74 anni), eguagliando l'estremo superiore di tale intervallo all'età media dei pazienti osservati in un precedente studio multicentrico italiano sui costi del CP a un anno dalla diagnosi [50] e, l'estremo inferiore del *range*, al valore medio tra l'età di ingresso del paziente nel modello considerata nell'analisi di base (70 anni) e l'età minima considerata per valutare la prevalenza del CP in una recente indagine epidemiologica (60 anni) [2].

Analisi di sensibilità probabilistica

L'analisi di sensibilità probabilistica (ASP) quantifica la cosiddetta incertezza del secondo ordine, cioè l'incertezza relativa alla stima puntuale di alcuni parametri utilizzati nell'analisi di base. La tecnica per la conduzione dell'analisi di sensibilità probabilistica consiste nel rappresentare l'incertezza dei parametri mediante la scelta di una distribuzione probabilistica teorica per ognuno di essi e lasciare che questa si propaghi mediante una simulazione. Ossia, il modello viene fatto "girare" un numero elevato di volte (10.000), ognuna del-

le quali verrà variato il valore dei parametri, all'interno della propria distribuzione di probabilità. Sulla base di quanto raccomandato in letteratura [51], sono stati esclusi dall'analisi di sensibilità probabilistica il costo e il dosaggio dei farmaci, così come i parametri endogeni (cioè combinazione di altri parametri già inclusi nell'analisi di sensibilità probabilistica) presenti nel modello e i complementi all'unità (cioè la differenza tra le probabilità di altri parametri già inclusi nell'ASP). I risultati della ASP possono essere graficamente rappresentati in 2 modi: il *cost-effectiveness plane* (CE) e la curva di accettabilità della costo efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve* – CEAC) (cfr. Glossario).

La CE (Figura 2) è un grafico cartesiano nel quale l'efficacia incrementale è rappresentata dall'asse delle ascisse e i costi incrementali da quello delle ordinate. I quattro quadranti (A,B,C,D) che si vengono a creare delineano le quattro possibili situazioni derivanti dalla comparazione di due programmi sanitari:

- quadrante A (costi incrementali > 0; efficacia incrementale > 0): l'analisi costo-efficacia identifica un programma sanitario con costi ed efficacia entrambi maggiori all'alternativa di confronto. La determinazione dell'ICER è fondamentale per consentire al decisore di operare una scelta informata anche sotto il profilo economico;
- quadrante B (costi incrementali < 0; efficacia incrementale > 0): programma sanitario dominante in senso forte, caratterizzato da costi inferiori ed efficacia superiore rispetto all'alternativa di confronto. La determinazione dell'ICER è superflua a fini decisionali;
- quadrante C (costi incrementali < 0; efficacia incrementale < 0): programma sanitario meno efficace e meno costoso dell'alternativa di confronto. Programmi sanitari del genere sono raramente oggetto di analisi di costo-efficacia. In alcune situazioni la determinazione dell'ICER può comunque essere utile a fini decisionali;
- quadrante D (costi incrementali > 0; efficacia incrementale < 0): programma sanitario dominato in senso forte, caratterizzato cioè da costi superiori ed efficacia inferiore rispetto al programma più efficace. La determinazione dell'ICER è superflua a fini decisionali.

Come accennato in precedenza l'ASP consiste nel calcolo ripetitivo del modello, ogni volta con valori di parametri leggermente diversi; sul piano CE si forma una nuvola di punti, più la nuvola è compatta intorno al valore atteso meno il modello è variabile e più il risultato è affidabile.

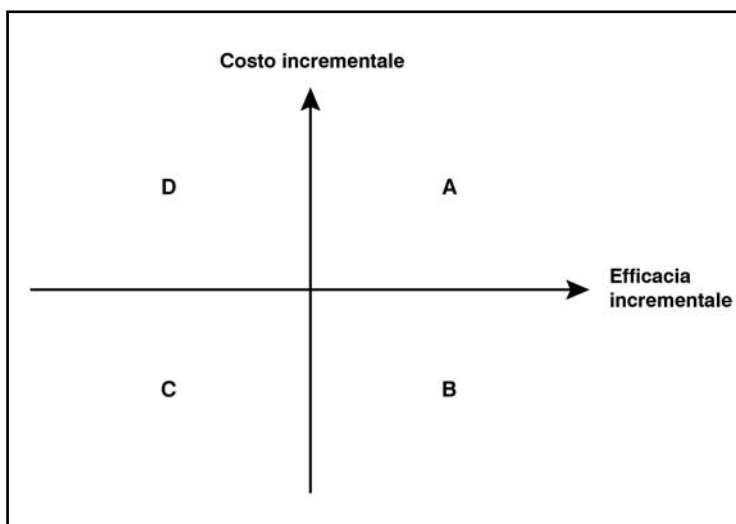


Figura 2. Rappresentazione grafica dei 4 quadranti che compongono il *cost-effectiveness plane* (CE)

La curva di accettabilità dell'analisi costo-efficacia (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve* – CEAC) riporta in funzione della soglia di costo interpretabile come la massima disponibilità (*Willingness to Pay* – WTP) a pagare per il beneficio unitario, la probabilità che il programma sanitario oggetto di indagine sia costo-efficace, cioè inferiore alla stessa WTP (cfr. Glossario). Attualmente non esiste un valore-soglia universalmente riconosciuto e ogni Paese fissa il proprio di range. Nella presente analisi si fa pertanto riferimento a quello proposto dall'AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria), compreso tra 25.000 e 40.000 €/QALY incrementali [34].

Per ovviare alle criticità relative all'interpretazione dell'ICER è stato calcolato il beneficio monetario netto (*Net Monetary Benefit* – NMB), che trasforma costo ed efficacia in una funzione lineare e presenta minore instabilità rispetto all'ICER quando ci sono piccole differenze di efficacia tra le strategie confrontate (cfr. Glossario).

La CEAC è stata determinata:

- calcolando la proporzione delle simulazioni Monte Carlo (cfr. Glossario) per le quali, posto un determinato valore-soglia, l'NMB di degarelix risulti superiore all'NMB di leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente; tale proporzione corrisponde alla stima della probabilità che degarelix risulti costo-efficace per quel determinato valore-soglia;
- ripetendo l'operazione descritta al punto precedente per una serie di valori-soglia, compresi tra € 0 e € 100.000.

La CEAC è stata integrata dalla frontiera di accettabilità dell'ICER (*Cost-Effectiveness Acceptability Frontier* – CEAF; cfr. Glossario), che indica la probabilità che il programma sanitario che presenta il maggiore NMB atteso rappresenti la scelta ottimale. Pertanto, la CEAF si sovrappone alla CEAC se e solo se, per ciascuno dei diversi valori-soglia contemplati nell'analisi di sensibilità probabilistica, all'opzione che presenta la maggior probabilità di essere costo-efficace rispetto alle alternative di confronto, corrisponde anche il maggiore NMB atteso rispetto a queste ultime. Infine, i risultati dell'analisi di sensi-

Voci di costo	Degarelix		Leuprorelina 7,5 mg mensile	
	€	%	€	%
Farmaci				
Terapia ormonale di I linea	1.663,87	8,11	779,49	3,50
Terapie ormonali di II linea	1.873,81	9,14	1.885,02	8,47
Terapia di III linea: chemioterapia*	6.656,29	32,45	9.346,43	41,99
Terapia del dolore	188,92	0,92	266,93	1,20
Personale sanitario e test diagnostici				
Terapia ormonale di I linea	1.717,90	8,38	1.027,03	4,61
Terapie ormonali di II linea	1.179,46	5,75	1.113,72	5,01
Terapia di III linea: chemioterapia*	6.292,16	30,68	6.624,85	29,77
Altri costi				
Eventi avversi	939,23	4,57	1.213,02	5,45
Totale	20.511,64	100	22.256,49	100

Tabella IV. Analisi di base effettuata sulla popolazione ITT (mortalità per CP inclusa): costi per paziente (€ 2012)

CP = carcinoma prostatico; ITT = intenzione di trattamento

* comprende: estramustina, docetaxel, desametasone, prednisone

bilità probabilistica sono stati impiegati per la costruzione dell'IC 95% dell'ICER IC %.

RISULTATI

Dal confronto dei costi relativi ai farmaci, alla loro somministrazione e alle risorse sanitarie consumate dalle due strategie in analisi (degarelix 120/80 vs leuprorelina 7,5 mg) emerge che la somministrazione mensile di degarelix alla popolazione ITT (mortalità per CP inclusa) presenta costi annuali minori, per paziente, rispetto a leuprorelina 7,5 mg: € 20.511,64 vs € 22.256,49 rispettivamente (Tabella IV).

Come si può notare dalla Tabella IV, la voce di costo che condiziona la dinamica economica delle alternative considerate è la chemioterapia, che ammonta al 32,45% del costo totale per degarelix e al 44,30% del costo totale per leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente, in virtù del rispettivo tempo di ingresso al trattamento chemioterapico. I costi relativi alla chemioterapia comprendono non solo il costo dei farmaci somministrati ma anche quello delle prestazioni e del personale sanitario per la somministrazione. I risultati dell'analisi di costo-efficacia mostra-

Programmi sanitari	Costi (€)	Anni di vita salvati	QALY	Costi incrementali (ΔC)	QALY incrementali (ΔQALY)	ICER (ΔC/ ΔQALY)
Leuprorelina 7,5 mg mensile	22.256,49	5,58	4,10	-	-	-
Degarelix	20.511,64	5,58	4,41	-1.744,85	0,31	Degarelix dominante in senso forte

Tabella V. Analisi di base sulla popolazione ITT: analisi di costo-efficacia (€ 2012)

CP = carcinoma prostatico; ICER = rapporto costo-efficacia incrementale; ITT = intenzione di trattamento; QALY = anni di vita corretti per la qualità

no come nel corso del decennio di osservazione ipotizzato dal modello, gli anni di vita salvati risultino pari a 5,58 per entrambe le alternative confrontate (Tabella V), mentre nel medesimo intervallo temporale degarelix e leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente totalizzano 4,41 e 4,10 QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), rispettivamente.

In queste situazioni il calcolo dell'ICER è superfluo a fini decisionali, poiché degarelix è chiaramente l'alternativa da preferirsi rispetto a leuprorelina 7,5 m. Infatti nella presente analisi il costo netto incrementale (ΔC) risulta essere - 1.744,85 € mentre il $\Delta QALY$ è 0,31, quindi degarelix domina in senso forte leuprorelina 7,5 mg in quanto caratterizzato da costi inferiori ed efficacia superiore. Per tali ragioni il risultato si posiziona nel quadrante "B" della CEAC (costi incrementali < 0 ed efficacia incrementale > 0 Figura 2). Il calcolo dell'impatto budgetario sulle disponibilità economico-finanziarie della Regione Veneto conseguente la prescrizione di degarelix invece di leuprorelina 7,5 mg (Tabella VI), ha evidenziato che a 5 anni (quinquennio 2012-2016 come da ipotesi di ricerca del modello, cfr. paragrafo Struttura del modello) dall'impiego di degarelix il risparmio complessivo regionale sarebbe pari € 4.783, a fronte di 259 ipotetici pazienti trattati (per il dettaglio del calcolo delle stime dei pazienti eleggibili, potenziali, trattabili e attesi si rimanda al paragrafo Struttura del modello).

Analisi di sensibilità

La maggioranza delle ipotesi considerate nell'analisi di sensibilità univariata confer-

mano la dominanza in senso forte di degarelix rispetto a leuprorelina 7,5 mg riscontrata nell'analisi di base (Tabella VII).

L'ICER di degarelix risulta limitatamente sensibile alle ipotesi di azzeramento dei costi della chemioterapia (+4.763,56 €) e di eguaglianza di efficacia delle alternative confrontate dopo il primo anno di trattamento (+9.366,19 €). Come atteso, l'ICER di degarelix appare maggiormente influenzato (+24.438,53 €) dall'ipotesi di riduzione del periodo di osservazione in misura pari all'80% dell'intervallo di tempo considerato nell'analisi di base (2 vs 10 anni). Con riferimento alla determinazione di impatto budgetario, a seguito della sostituzione degli estremi inferiore e superiore dell'IC 95% binomiale della proporzione dei pazienti totali potenzialmente eleggibili a trattamento con GnRH-analoghi, dopo un quinquennio si verificherebbero, per il SSR della Regione Veneto, risparmi complessivi pari a 7.719 € e a 1.562 € rispettivamente.

Per quanto riguarda l'ASP, la probabilità che degarelix sia contemporaneamente più costoso e più efficace di leuprorelina 7,5 mg (quadrante A della Figura 2) è pari a 28,77%. In termini decisionali si evince che degarelix ha una probabilità del 69,61% di essere dominante in senso forte rispetto a leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente, ovvero risulta più efficace in termini di QALY e meno costoso; tale probabilità è pari alla proporzione delle 10.000 coppie di costi ed efficacia incrementali che ricade in tale quadrante B del *cost-effectiveness plane* (Figura 3).

La CEAC (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) indica che, qualora il decisore optas-

Variabili	2012	2013	2014	2015	2016
Pazienti eleggibili a trattamento con GnRH-analoghi per CP					
Totali potenziali (A)	7.402 ^a	8.197 ^b	8.992 ^b	9.787 ^b	10.582 ^b
Proporzione pazienti totali potenziali eleggibili a trattamento^c (B)	16%	16%	16%	16%	16%
Totale pz trattabili C = (A x B)	1.174	1.301	1.427	1.553	1.679
Totale pz trattati (D)	1.174	2.289	3.353	4.374	5.359
% pz attesi trattati con degarelix ^d (E)	3,4%	3,5%	4,4%	5,2%	6,0%
Pz attesi trattati con degarelix F = (D x E)	40	79	129	189	259
Costi incrementali trattamento con degarelix					
Somministrazione e monitoraggio (G)	360	1.282	2.499	4.043	5.837
Farmaco e personale terapia I linea (H)	28.102	21.923	39.794	62.914	88.541
Farmaco e personale terapia II e III linea ^e (I)	-5.709	-15.250	-36.289	-64.796	-99.161
Totale L = (G + H + I)	22.753	7.956	6.003	2.161	-4.783

Tabella VI. Analisi di base sulla popolazione ITT: determinazione di impatto budgetario (valori monetari in € 2012)

CP = carcinoma prostatico; ITT = intenzione di trattamento

^a Stima pazienti totali 2012 (cfr. paragrafo Struttura del modello per i dettagli del calcolo)

^b Pz anno precedente + 795 pz incidenti

^c % pz non deceduti, non precedentemente trattati per CP e/o non rispondenti a pregressi trattamenti per CP

^d Stima proporzione pazienti attesi (cfr. paragrafo Struttura del modello per i dettagli del calcolo)

^e Comprende costi terapia di III linea: chemioterapia

		ICER
Analisi di base		Degarelix dominante in senso forte
Analisi di sensibilità univariata		
Costo chemioterapia = 0		€ 4.763,56
Pari efficacia di degarelix e leuprorelina 7,5 mg mensile dopo il primo anno di trattamento		€ 9.366,19
Tasso di sconto reale sociale	0%	Degarelix dominante in senso forte
	5%	Degarelix dominante in senso forte
	7%	Degarelix dominante in senso forte
	10%	Degarelix dominante in senso forte
Durata modello	2 anni	€ 24.438,53
	5 anni	Degarelix dominante in senso forte
	15 anni	Degarelix dominante in senso forte
Età paziente ingresso modello	65 anni	Degarelix dominante in senso forte
	74 anni	Degarelix dominante in senso forte

Tabella VII. Analisi di sensibilità univariata sulla popolazione ITT: analisi di costo-efficacia (€ 2012)

se per attribuire ad un QALY incrementale un valore monetario soglia pari a € 25.000 e € 40.000, la probabilità che degarelix sia costo-efficace sarebbe pari a 93,76% e 95,55% (Figura 4). Infine la CEAF (*Cost-Effectiveness Acceptability Frontier*), sovrapponendosi alla CEAC (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) indica che degarelix rappresenta anche l'alternativa con il maggiore NMB (*Net Monetary Benefit*).

Per quanto riguarda l'analisi effettuata sulla popolazione ITT secondo l'ipotesi dell'assenza di mortalità età-specifica per CP quale rischio concorrente alla mortalità età-specifica per tutte le cause, i risultati sono stati simili, restituendo valori di costo inferiori per degarelix (€ 29.514,84) rispetto a leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente (€ 32.981,48). La voce di costo più rilevante in tale confronto è stata ancora una volta la

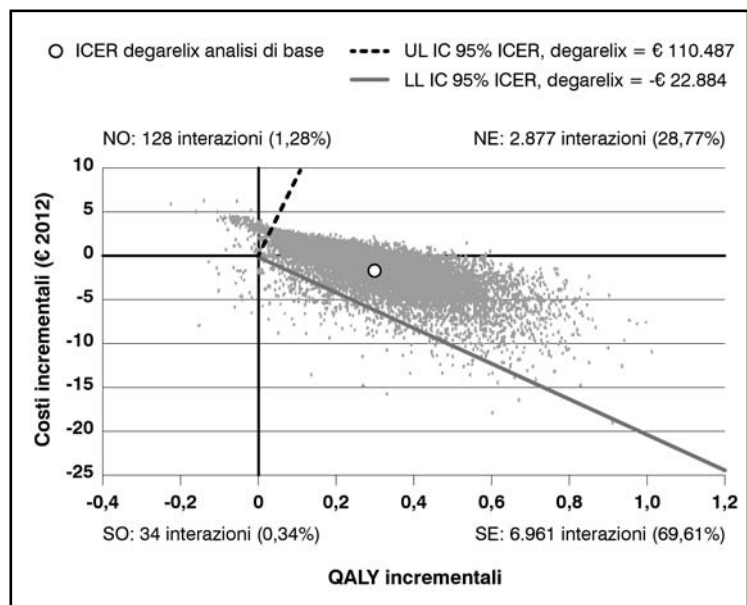


Figura 3. Analisi di sensibilità probabilistica – cost-effectiveness plane di degarelix

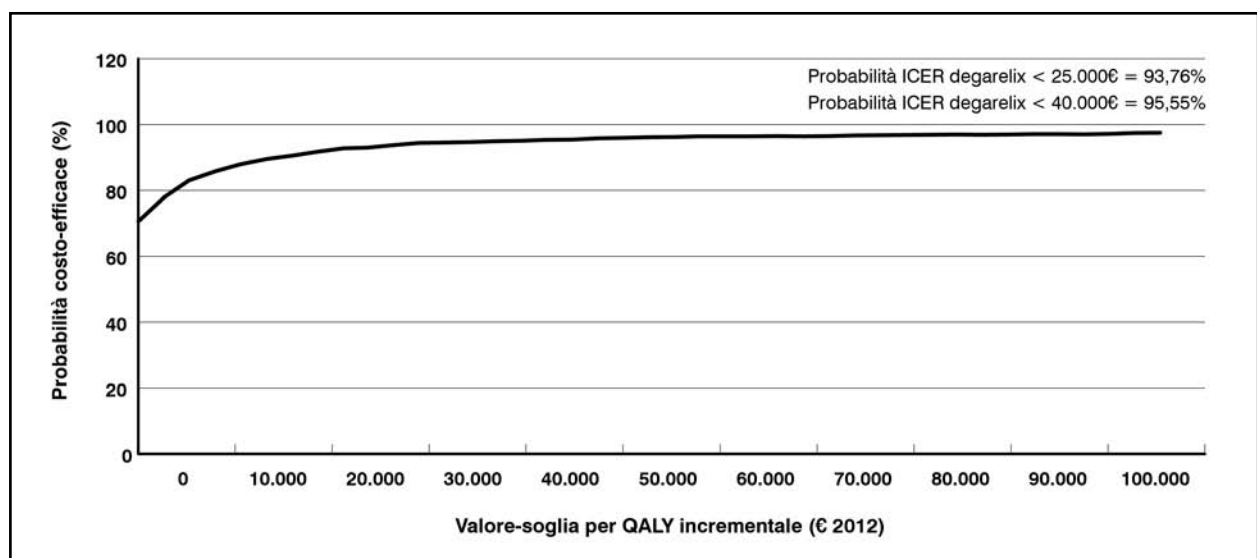


Figura 4. Analisi di sensibilità probabilistica sulla popolazione ITT: Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC) per degarelix

chemioterapia. Gli anni di vita salvati sono risultati uguali per entrambe le alternative considerate e il valore dei QALY è stato nuovamente maggiore per degarelix vs leuprorelina 7,5 mg (5,71 vs 5,25). Degarelix è dunque risultato anche in questa ipotesi dominante in senso forte leuprorelina 7,5 mg. La CEAC ha indicato che la probabilità che degarelix sia costo-efficace aumenta all'incrementare del valore-soglia per QALY incrementale, eguagliando 77,17%, 94,90%, 96,14% e 97,50% per valori soglia pari a 0 €, 25.000 €, 40.000 € e 100.000 € rispettivamente. Secondo questo scenario, l'impiego di degarelix a livello regionale comporterebbe dopo un quinquennio un risparmio di € 11.067 a fronte di 259 pazienti trattati. Le due analisi (mortalità per CP inclusa ed esclusa) effettuate sulla sottopopolazione con PSA > 20 ng/ml, che presenta una prognosi più sfavorevole, hanno dato come risultati valori di costo comunque inferiori per degarelix rispetto a leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente. Il *cost-driver* è stato per entrambe queste analisi ancora una volta la chemioterapia; gli anni di vita salvati sono risultati uguali per entrambe le alternative confrontate in ciascuna delle due analisi, mentre i QALY sono risultati maggiori per degarelix rispetto a leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente. Perciò, in entrambe le analisi su questa sottopopolazione, degarelix è risultato dominante, in senso forte, leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente. Si sottolinea quindi che la qualità della vita relativa al tempo di sopravvivenza, considerando l'età del paziente e la durata della malattia, assume notevole importanza nel giungere a conclusioni relative a due opzioni farmacologiche che determinano la medesima sopravvivenza quantitativa ma un differente livello qualitativo della stessa.

DISCUSSIONE

L'analisi di costo-efficacia qui descritta è stata basata su un modello in cui si sono confrontati degarelix con leuprorelina 7,5 mg, somministrati mensilmente, per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormono-dipendente. È da tenere in considerazione che degarelix è stato confrontato con l'agonista più potente a oggi a disposizione in termini di riduzione dei livelli di testosterone e, come si può vedere in Tabella II, anche il meno costoso in numerosi prontuari. La prospettiva considerata è stata quella del Servizio Sanitario Regionale della Regione Veneto.

In virtù della sostanziale equivalenza in termini di efficacia clinica, come precedentemente descritto, i risultati del modello possono essere estesi anche a tutti gli altri agonisti del GnRH

indipendentemente dalla molecola, dal dosaggio e dalla formulazione mensile/trimestrale). Le analisi sono state condotte secondo due ipotesi (mortalità per CP inclusa o esclusa) e sia per la popolazione totale ITT, sia per la sottopopolazione a prognosi peggiore, cioè con PSA > 20 ng/ml. I risultati sono stati comparabili per la totalità delle direttrici di ricerca indagate: degarelix risulta, infatti, nell'analisi di base e per la maggioranza delle ipotesi considerate nell'analisi di sensibilità univariata, dominare in senso forte leuprorelina 7,5 mg somministrata mensilmente, nonostante il costo della terapia ormonale di prima linea sia invariabilmente più elevato per degarelix. Ciò a dimostrazione del fatto che è fondamentale valutare la costo-efficacia di un nuovo trattamento non soffermandosi esclusivamente al confronto relativo al costo/confezione fra due farmaci analizzati. Premesso ciò, ai fini della trattazione è stato considerato con maggior dovizia di particolari lo scenario comprendente l'intera popolazione ITT con mortalità per CP inclusa. Occorre tenere in considerazione che il carcinoma prostatico è una patologia che impatta prevalentemente sull'individuo anziano, sviluppandosi per lo più a partire dai 65 anni: calcoli effettuati sulla popolazione americana hanno rilevato che a 65 anni di età la speranza di vita è di circa 16 anni e il tempo medio impiegato dal cancro alla prostata a basso rischio localizzato per causare morte cancro-specifica è di 17 anni [52]. Data la lenta progressione di questa patologia tumorale e l'età avanzata alla quale di solito si manifesta, non sorprende che la somministrazione di degarelix o di leuprorelina 7,5 mg non faccia riscontrare differenze in termini di sopravvivenza globale: in questi pazienti la morte è più frequentemente dovuta ad altre cause, nonostante degarelix blocchi la progressione del CP in maniera più efficace all'inizio del trattamento [8]. In termini di anni di vita del paziente, ponderati per la qualità (QALY), si rileva una superiorità di degarelix rispetto all'agonista (4,41 vs 4,10). I dati relativi al maggiore rallentamento della progressione ascrivibili a degarelix rispetto a leuprorelina 7,5 mg [37] si rifletterebbero sostanzialmente decelerando il peggioramento della sintomatologia legato all'avanzare della malattia in termini di parametri biochimici (PSA, testosterone) e quindi della qualità di vita. Anche l'incidenza degli eventi avversi muscolo-scheletrici (artralgia, dolore osseo, ecc.) risultando inferiore con degarelix influenza notevolmente la qualità di vita. Pertanto tali elementi incidono inevitabilmente sulla qualità della vita complessiva che viene pesata all'interno dell'indicatore QALY.

Considerando anche, nell'analisi di sensibilità univariata, l'ipotesi più sfavorevole per degarelix ovvero la riduzione del follow up dei pazienti a soli 2 anni, il costo per QALY guadagnato (€ 24.438,53) permane inferiore all'estremo inferiore di accettabilità dell'ICER (€ 25.000) proposto dalle recenti linee-guida italiane [34] e, a maggior ragione, appare ampiamente sostenibile quando confrontato con raccomandazioni internazionali, che suggeriscono un valore-soglia più elevato, pari a € 50.000 [53]. Tali risultati confermano il profilo di costo-efficacia di degarelix sia a livello di indicazioni nazionali (poiché € 24.438,53 rappresentano un importo minore di € 25.000), sia internazionali (poiché € 24.438,53 rappresenta un importo minore di € 50.000).

I risultati dell'analisi di sensibilità confermano l'elevata probabilità che degarelix domini in senso forte leuporelina. La CEAC (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*) indica che per nessun valore-soglia leuporelina presenta una probabilità di essere superiore a degarelix in termini di costo-efficacia. Tali risultati sono confermati dalla CEAF (*Cost-Effectiveness Acceptability Frontier*); quest'ultima indica che degarelix rappresenta anche l'alternativa con il maggiore NMB (*Net Monetary Benefit*).

L'elemento condizionante la dinamica economica delle alternative considerate, cioè il *cost-driver*, è rappresentato dai costi della chemioterapia (comprendenti sia i costi dei farmaci sia delle risorse sanitarie consumate), risultati significativamente maggiori per leuporelina 7,5 mg rispetto a degarelix. Una spiegazione possibile è che la necessità di minor chemioterapia per i soggetti trattati con degarelix derivi da una più aggressiva e tempestiva azione del farmaco sui livelli di testosterone [8] e superiore sopravvivenza libera da malattia (PSA – *Progression Free Survival*) intesa come ripresa di PSA o decesso. Tale azione posticiperebbe in una maggiore percentuale di pazienti, all'interno dell'arco temporale di confronto, il passaggio a successive linee ormonali di trattamento (stato 2 del modello). Per tali ragioni con degarelix un minor numero di pazienti ricorrerà alla chemioterapia ed alla terapia del dolore rispetto all'agonista durante l'evolvere dello scenario descritto nel modello, andando a ridurre i costi complessivi del trattamento.

Il calcolo dell'impatto budgetario ha fatto rilevare un risparmio per il SSR della regione Veneto di € 4.783 dopo un quinquennio di uso di degarelix in alternativa a leuporelina 7,5 mg somministrata mensilmente. All'aumentare del numero dei pazienti attesi trattati con degarelix sul totale dei pazienti trattati con

GnRH-analoghi, i risparmi per il SSR della Regione Veneto aumentano. I risultati dell'analisi sulla sottopopolazione di pazienti con PSA > 20 ng/ml sono stati soltanto accennati: si tratta di soggetti con malattia a prognosi peggiore, nei quali la malattia ha un decorso più veloce e la sopravvivenza è più breve. In tale contesto diventa ancor più importante rallentare maggiormente e più efficacemente la progressione della malattia. È certamente un dato interessante il fatto che degarelix risulti maggiormente costo-efficace rispetto all'agonista anche in questa situazione difficile, laddove è richiesta un'azione ancor più rapida sull'evoluzione della malattia. Le due analisi (mortalità per CP inclusa ed esclusa) effettuate su questa sottopopolazione di pazienti sono comunque risultate a favore di degarelix che è risultato dominante in senso forte rispetto a leuporelina 7,5 mg somministrata mensilmente. Infine come illustrato nella parte introduttiva la Regione Veneto in virtù delle gare per la distribuzione diretta di alcuni farmaci, è la regione nella quale il prezzo fornitura di leuporelina 7,5 mg è più basso, ben oltre il prezzo ex-factory al netto dello sconto minimo di legge per le strutture sanitarie. Per cui i risultati positivi determinati da degarelix nell'analisi dell'impatto di budget vanno ulteriormente ad accrescersi in contesti regionali in cui il prezzo di fornitura dell'agonista risulti superiore. Ovvero i vantaggi nella spesa sanitaria sarebbero maggiori in quanto anche a livello di confronto fra i costi del farmaco il divario fra degarelix ed agonista andrebbe ad assottigliarsi. Un limite del presente modello deriva dal fatto che sono stati valorizzati solo i costi sanitari diretti, mentre non si è tenuto conto né dei costi diretti non sanitari (es. il trasporto di un paziente in ospedale), né dei costi indiretti, derivanti, cioè, dalla diminuita produttività lavorativa del paziente per causa della patologia o dei trattamenti, né dei costi intangibili (di natura psicologica legati alla sofferenza causata dal trattamento o dalla malattia). È bene però ribadire che tali limiti sono relativi e vanno pesati considerando anche il contesto patologico considerato. Nella fattispecie infatti il paziente con carcinoma della prostata possiede un'età che lo colloca al di fuori della fascia considerata attiva dal punto di vista lavorativo per entrambe le strategie sanitarie (agonisti ed antagonisti).

CONCLUSIONI

In conclusione si ritiene che degarelix possa rappresentare, per il SSR della Regione Veneto, un investimento di risorse economicamente razionale nel trattamento del CP

avanzato ormono-dipendente. Le ragioni si fondano sul fatto che degarelix domina fortemente l'agonista in termini di costo-efficacia grazie fondamentalmente a due elementi: da un lato i costi inferiori determinati dall'analisi di base in cui si ha un posticipato ricorso alle cure chemioterapiche, che pesano notevolmente sul totale dei costi. Ciò grazie al fatto che degarelix, ritardando la transizione alle linee di trattamento successiva alla I posticipa in sostanza il ricorso ad esse, nell'unità di tempo considerata per il confronto. Dall'altro lato a parità di sopravvivenza degarelix migliora la qualità di vita, elemento determinante considerando la durata della

malattia e l'età del paziente. Infatti il minor ricorso alle cure chemioterapiche riduce ovviamente l'impatto negativo di esse sulla qualità di vita aumentando gli anni di vita ponderati per la qualità (QALY). È da tenere in considerazione che le analisi di sensibilità a cui è stato sottoposto il modello confermano l'applicabilità dei risultati.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Dottor Carlo Lazzaro, Studio di Economia Sanitaria, per il lavoro di adattamento del modello gallese alla realtà della Regione Veneto.

BIBLIOGRAFIA

1. Tornøe CW, Agersø1 H, Senderovitz T, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling of the hypothalamic–pituitary–gonadal axis following treatment with GnRH analogues. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 648-64; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02820.x>
2. Carteni G, Pappagallo G. Carcinoma della prostata resistente alla castrazione in Italia: un unmet medical need in via di risoluzione? *Italian Journal of Public Health* 2011; 8 (Suppl. 4): S3-S8
3. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC (Eds). Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996
4. Drummond MF, Schulper MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes (3rd ed). Oxford: Oxford University Press, 2005
5. EMEA/H/C/986. Relazione pubblica di valutazione europea (EPAR). Firmagon. Sintesi destinata al pubblico. Disponibile all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000986/WC500023254.pdf (ultimo accesso marzo 2013)
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2013
7. Doehn C, Sommerauer M, Jocham D. Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 215-23; <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S3503>
8. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1531-8; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08183.x>
9. Drudge-Coates L. GnRH blockers: a changing paradigm in the management of prostate cancer, *Int J Urol Nurs* 2009; 3: 85-92; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-771X.2009.01081.x>
10. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, 2013
11. AIOM. Linee guida carcinoma della prostata, 2013
12. Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 447-57; <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.5.2.447>
13. Seidenfield J, Samson DJ, Aronson N, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess* 1999; i-x, 1-246
14. Seidenfield J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-77; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009>
15. Akaza H. Leuprorelin acetate depot: Results of a multicentre Japanese trial. *J Int Med Res* 1990; 18 Suppl 1: 90-102
16. Akaza H. Long-term clinical study on luteinising hormone-releasing hormone against depot formulation in the treatment of stage D prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 177-84
17. Bischoff W. 3.75 and 7.5 mg leuprorelin acetate depot in the treatment of advanced prostatic cancer: preliminary report. *J Int Med Res* 1990; 18 Suppl 1: 103-13
18. Mazzei T, Mini E, Eandi M, et al. Pharmacokinetics, endocrine and antitumour effects of leuprolide depot (TAP-144-SR) in advanced prostatic cancer: a dose-response evaluation. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15: 373-87
19. Mazzei T, Mini E, Rizzo M, et al. Human pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of leuprorelin acetate depot in prostatic cancer patients. *J Int Med Res* 1990; 18(Suppl1): 42-56

20. O'Brien A, Hibberd M. Clinical efficacy and safety of a new leuprorelin acetate depot formulation in patients with advanced prostatic cancer. *J Int Med Res* 1990; 57-68
21. Rizzo M, Mazzei T, Mini E, et al. Leuprorelin acetate depot in advanced prostatic cancer: a phase II multicentre trial. *J Int Med Res* 1990; 18(Suppl1): 114-25
22. Debruyne FM, Dijkman GA, Lee DC, et al. A new long acting formulation of the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin: results of studies in prostate cancer. *J Urology* 1996; 155: 1352-4; [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66264-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66264-5)
23. Dijkman GA, Debruyne FM, Fernandez del Moral P, et al. A randomised trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10.8-mg depot, administered every 12 weeks, to that of the Zoladex 3.6-mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer. The Dutch South East Cooperative Urological Group. *Eur Urol* 1995; 27: 43-6
24. Fernandez del Moral P, Dijkman GA, Debruyne FM, et al. Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Urology* 1996; 48: 894-900; [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(96\)00300-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(96)00300-7)
25. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S, et al. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008; 101: 1096-100; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07374.x>
26. Sharifi R, Browneller R. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1001-4; [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64560-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64560-0)
27. Tunn UW, Bargelloni U, Cosciani S, et al. Comparison of LH-RH analogue 1-month depot and 3-month depot by their hormone levels and pharmacokinetic profile in patients with advanced prostate cancer. *Urol Int* 1998; 60(Suppl1): 9-16; <http://dx.doi.org/10.1159/000056540>
28. Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, et al. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. *Eur Urol* 1996; 30(Suppl1): 7-14
29. Zinner NR, Bidair M, Centeno A, et al. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004; 64: 1177-81; <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.07.033>
30. Curto A, Lo Muto R, Casadei G. Health Technology Assessment a livello regionale: fra mito e realtà. *Quaderni di Farmacoconomia* 2012; 17: 22-32
31. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1731-9; <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.21.1731>
32. Hollingworth W, Gray DT, Martin BI, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosing cancer-related low back pain. A cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2003; 18: 303-12
33. Ekman M, Johnell O, Lidgren L. The economic cost of low back pain in Sweden in 2001. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 275-84; <http://dx.doi.org/10.1080/00016470510030698>
34. Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93
35. Zambon P. Tumori in età >70 anni: dati dal Registro Tumori del Veneto. Padova, 6 ottobre 2011. Disponibile su: <http://www.registrotumoriveneto.it> [Ultimo accesso Giugno 2012]
36. Registro Tumori del Veneto. I tumori per fasce di età. Disponibile su: <http://www.registrotumoriveneto.it> [Ultimo accesso Giugno 2012]
37. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010; 57: 836-42; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2009.11.029>
38. Pintilie M. Competing risks. A practical perspective. Chichester: Wiley, 2006; <http://dx.doi.org/10.1002/9780470870709>
39. ISTAT – Istituto Nazionale di Statistica. Demo-Geodemo. Mappe, Popolazione, Statistiche Demografiche dell'ISTAT. Disponibile su: www.demoistat.it [Ultimo accesso Giugno 2012]
40. ISS. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – Reparto di Epidemiologia dei tumori. Disponibili su: http://www.tumori.net/it3/banca_dati/query.php [Ultimo accesso Giugno 2012]
41. Guest JF, Ruiz FJ, Greener MJ, et al. Palliative care treatment patterns and associated costs of healthcare resource use for specific advanced cancer patients in the UK. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006; 15: 65-73; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00623.x>
42. Regione del Veneto. Decreto della Giunta Regionale n. 1 del 11 Gennaio 2012. Gara d'appalto telematica a mezzo procedura aperta per la fornitura di medicinali (prodotti farmaceutici) in fabbisogno alle Aziende Sanitarie della Regione Veneto. Aggiudicazione definitiva. Regione del Veneto: Bollettino Ufficiale della Regione Veneto, 2012

43. IPASVI – Federazione Nazionale Collegi Infermieri professionali, Assistenti sanitari, Vigilatrici d’infanzia. Nomenclatore Tariffario Nazionale 2002. Roma: Consiglio nazionale della Federazione dei Collegi Ipasvi, Marzo 2002
44. Presidente della Repubblica. Decreto del Presidente della Repubblica 28 luglio 2000, n. 270. Regolamento di esecuzione dell’accordo collettivo nazionale per la disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale. Supplemento ordinario N. 165/L alla Gazzetta Ufficiale n. 230 del 2 Ottobre 2000, Serie Generale. Roma: Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
45. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 859 del 21 Giugno 2011. Aggiornamento del Nomenclatore Tariffario Regionale delle prestazioni di specialistica ambulatoriale e utilizzo di diverso regime erogativo. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 216 del 14 Settembre 1996, Serie generale. Regione del Veneto: Bollettino Ufficiale della Regione Veneto, 2011
46. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 916 del 28 Marzo 2006. Tariffario per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera secondo la versione 19° del Grouper, in vigore dal 1.1.2006. Regione del Veneto: Bollettino Ufficiale della Regione Veneto, 2006
47. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 204 del 3 febbraio 2009. Aggiornamento del tariffario per la remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera a seguito dell’adozione della versione italiana 2007 dell’International Classification of Disease 9th edition – Clinical Modification (ICD9CM) e della 24° versione del sistema di classificazione dei Diagnosis Related Groups (DRG). Parziale modifica dell’allegato A della DGR n.916 del 28 Marzo 2006. Regione del Veneto: Bollettino Ufficiale della Regione Veneto, 2009
48. IMS Institute for Healthcare Informatics (dati forniti all’azienda Ferring S.p.A.)
49. Briggs AH, Gray AM. Handling uncertainty when performing economic evaluation of health care interventions. *Health Technology Assessment* 1999; 3: 1-134
50. Lazzaro C per il GISESCaPI. Managing patients with prostate cancer in Italy during the first year after diagnosis. A cost description based on a sample of 8 urological wards. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2003; 75: 138-49
51. Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In Drummond M, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001: 172-214
52. Stamatou KN. Elderly and prostate cancer screening. *Urol J* 2011; 8: 83-7
53. Jönsson B. Changing health environment: the challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl. 4): S5-S10; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200422004-00003>

GLOSSARIO FARMACOECONOMICO

- **CEAC** (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*). Curva che riporta, in funzione della soglia di costo, interpretabile come la massima disponibilità (*Willingness to Pay – WTP*) a pagare per il beneficio unitario, la probabilità che il programma sanitario oggetto di indagine sia costo-efficace, cioè inferiore alla stessa WTP.
- **CEAF** (*Cost-Effectiveness Acceptability Frontier*). Curva che indica la probabilità che il programma sanitario che presenta il maggiore NMB atteso rappresenti la scelta ottimale.
- **CE** (*Cost-effectiveness plane*). Grafico cartesiano nel quale l’efficacia incrementale è rappresentata dall’asse delle ascisse e i costi incrementali da quello delle ordinate. I quattro quadranti (A,B,C,D) che si vengono a creare delineano le possibili situazioni derivanti dalla comparazione di due programmi sanitari (agonista vs antagonista)
- **ICER** (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Parametro che presenta al numeratore la differenza tra i costi dei programmi sanitari confrontati (costo netto o incrementale – ΔC) e al denominatore la differenza tra le conseguenze da questi generate (efficacia netta o incrementale – ΔE). L’ICER permette di valutare quanto costa in più ogni unità di efficacia incrementale che si ottiene utilizzando la strategia A vs la strategia B ($\Delta C/\Delta E$).
- **NMB** (*Net Monetary Benefit*). Parametro che trasforma costo ed efficacia in una funzione lineare e presenta minore instabilità rispetto all’ICER quando ci sono piccole differenze di efficacia tra le strategie confrontate.
- **QALY** (*Quality-Adjusted Life Years*). Parametro di efficacia che rappresenta il guadagno in anni di vita e in qualità di vita indotti da una strategia terapeutica rispetto al risultato di una strategia di confronto.
- **Simulazione Monte Carlo**. Fa parte della famiglia dei metodi statistici non parametrici. È utile per superare i problemi computazionali legati ai test esatti; calcola una serie di realizzazioni possibili del fenomeno in esame, con il peso proprio della probabilità di tale evenienza, cercando di esplorare in modo denso tutto lo spazio dei parametri del fenomeno. Una volta calcolato questo campione casuale, la simulazione esegue delle misure delle grandezze di interesse su tale campione. La simulazione Monte Carlo è ben eseguita se il valore medio di queste misure sulle realizzazioni del sistema converge al valore vero.
- **WTP** (*Willingness to Pay*). Massima disponibilità a pagare per il beneficio unitario. Compreso tra 25.000 e 40.000 €/QALY incrementali.