

# Considerazioni cliniche ed economiche nel trattamento del cancro della prostata: analisi costo-efficacia di bicalutamide vs flutamide in combinazione con LHRH



Monia Marchetti\*, Giorgio Lorenzo Colombo§

## ABSTRACT

Prostate carcinoma (PC) is the most common malign neoplasm found in men over 65 years of age. In Italy, the incidence of this cancer is around 60/100,000/year, corresponding to about 11,000 new cases each year. Patients with PC consume health resources for a cost that is 10-24% higher than that of similar populations without PC. It is estimated that in Italy, each year, there are 19,000 hospitalizations for prostate cancer in patients over 65, a figure that represents 4% of the total hospitalizations for oncological diseases.

We conducted a marginal cost/effectiveness analysis of bicalutamide vs. flutamide, both administered in combination with LHRH, in patients with advanced (metastatic) PC, on the basis of a randomized trial comparing 4 strategies of total androgenic blockade (TAB).

The analysis was conducted in the perspective of the SSN (National health system). The comparison revealed that drug acquisition costs are not the only determinants of the economical differences between the two therapeutical strategies. Furthermore, we demonstrated that prolonged survival of the patients does not increase the consumption of health resources, since the chronological shift of the terminal phase reduces the value of the resources dedicated to it.

When conducting the cost/effectiveness analysis, the survival advantage associated to bicalutamide has been adjusted to balance the low quality of life of PC patients. The pharmacoeconomical benefit of bicalutamide resulted of 12,150 Euro/QALY, while the cost per year of life saved resulted inferior, ranging from 8.327 to 11.440 Euro.

This cost/QALY value is nevertheless lower than that associated to several therapeutical strategies that are commonly accepted in developed countries (domiciliar hemodialysis, heart transplantation, breast cancer screening, etc.). Considering that 12.150 Euro/QALY is the highest estimate of the relative cost/effectiveness of bicalutamide, it appears that the combination bicalutamide + LHRH represents an economically acceptable alternative to flutamide + LHRH in advanced PC patients.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (3): 153-168*

## INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico (CP) è la neoplasia maligna di più frequente riscontro nella popolazione maschile sopra i 65 anni, rappresentando comunque il 12% delle neoplasie che colpiscono la popolazione maschile di ogni età [9]. Agli inizi degli anni novanta le nuove diagnosi di CP sono notevolmente aumentate; in Italia, l'incidenza di questa neoplasia è di 60/100,000/anno [26], pari a circa 11.000 nuovi casi all'anno. Questo fenomeno deriva soprattutto del-

l'applicazione di metodiche di screening, ma anche dall'allungamento della vita media e dal conseguente aumento della popolazione anziana, il 14-48% della quale risulta istologicamente portatrice di CP [102].

Il CP è una neoplasia a lenta evoluzione, potendosi prevedere in media una durata di malattia di 8-14 anni, in relazione sia allo stadio di malattia alla diagnosi, ma soprattutto alla presenza e al tipo delle comorbidità. Infatti, la mortalità specifica per malattia riguarda solo il 47% della mortalità globale nei pazienti con CP [77].

\* *Laboratorio di Informatica Medica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia*  
§ *S.A.V.E Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano*

Data l'elevata prevalenza, il CP è comunque la seconda causa di morte per cancro nella popolazione maschile, pari all'11% delle morti per neoplasia, ovvero a 6.300 decessi all'anno nella nostra nazione; ogni decesso per CP implica la perdita di oltre 10 anni di vita attesa. Data la bassa mortalità e l'elevata incidenza, in Italia la prevalenza di pazienti con diagnosi di CP risulta essere di circa 1/200 nella popolazione maschile globale e di 1/78 nei maschi con un'età superiore ai 65 anni [98]. Il 22% dei casi prevalenti, ovvero viventi e con diagnosi di CP, ha ricevuto la diagnosi da meno di un anno, mentre il 10% ha una diagnosi che risale a più di 10 anni prima [98].

Le terapie disponibili per il CP includono la prostatectomia, la radioterapia locale e la deprivazione androgenica. Quest'ultima attualmente viene ottenuta mediante la somministrazione di analoghi dell'LHRH, mentre viene sempre meno applicata la castrazione chirurgica: solo 209 orchietomie bilaterali sono state infatti eseguite negli ospedali italiani nell'anno 2001 [104].

La deprivazione androgenica viene impiegata per rallentare la progressione dei carcinomi già metastatizzati o localmente avanzati alla diagnosi, ma più recentemente è stata anche proposta come terapia adiuvante dopo la prostatectomia nei pazienti con malattia limitata. In alternativa o a completamento della deprivazione androgenica, tuttavia, si può impiegare una terapia che blocca direttamente l'azione degli androgeni direttamente sulle cellule neoplastiche. La terapia anti-androgenica viene condotta con farmaci antiandrogeni non steroidei (NSAA) ad uso orale, quali la flutamida e la bicalutamida. L'associazione di un analogo dell'LHRH e di un antiandrogeno viene denominata soppressione androgenica completa o blocco androgenico totale (BAT). Il BAT più comunemente adottato è la doppia terapia farmacologica con goserelina/leuproleina e anti-androgeni.

Obiettivo del presente studio è quello di presentare il risultato di una rassegna della letteratura disponibile circa gli esiti del carcinoma prostatico avanzato, in termini di sopravvivenza, qualità di vita e costi. Sulla base della letteratura, si è poi voluto analizzare l'impatto clinico ed economico della terapia anti-androgenica nei pazienti con CP, confrontando la combinazione di bicalutamida con LHRH e flutamida con LHRH.

#### CONFRONTO TRASTRATEGIE DISOPPRESSIONE ANDROGENICA

L'impiego di terapia anti-androgenica risulta più frequente nei pazienti con sopravviven-

za più lunga [95] e allevia i sintomi del CP nel 80-90% dei pazienti, inducendo anche risposte obiettive nei tessuti molli e scheletrici [62]. La soppressione androgenica viene pertanto raccomandata in prima linea (alla diagnosi) in tutti i pazienti con CP ad elevato rischio di ricorrenza (>T3 o score di Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/mL) e/o con metastasi linfonodali locali o a distanza (NCCN). Per questa ragione la terapia di soppressione androgenica è diffusa nel nostro paese: ogni anno vengono effettuate circa 471.056 prescrizioni di anti-androgeni, che vengono utilizzati in terapia combinata (insieme ad un LHRH analogo) in circa la metà dei casi. Gli analoghi dell'LHRH vengono prescritti in quantità ancora superiore (594.789 prescrizioni nel 2002) e associati più frequentemente a bicalutamida (49% delle prescrizioni) o a ciproterone acetato (18%) (Ricerche di mercato, 2002). Infatti, il 70% dei pazienti cui viene offerta la scelta tra orchietomia e terapia ormonale, optano per la terapia farmacologica [45]. Tuttavia, è aumentato notevolmente anche l'impiego della terapia ormonale all'aumento asintomatico del PSA nei pazienti inizialmente diagnosticati con carcinoma localizzato [57].

Tra gli NSAA, la flutamida è da tempo impiegata nei pazienti con CP [24, 29]. Diarrea e anemia sono riconosciuti tra gli effetti collaterali peculiari della flutamida. L'anemizzazione si verifica nel 6-8% dei trattati [84,32] ed è dovuta sia alla deprivazione androgenica, che priva il midollo osseo di ormoni stimolanti, ma anche a tossicità diretta del farmaco, in quanto non si verifica con gli altri NSAA. La diarrea (grado  $\geq 2$ ) si verifica nel 6,3% dei pazienti trattati con flutamida (e nel 2,7% dei controlli;  $p=0.002$ ) [32]: è generalmente lieve e viene raccomandato ai pazienti di assumere fluidi e loperamide ed evitare i latticini. Un aumento delle transaminasi si verifica nel 2-10% dei pazienti trattati con flutamida in associazione a LHRH [84] ed è la ragione del drop-out nel 14-22% dei pazienti [80,84-86]. L'incidenza di epatotossicità iatrogena è stata riportata, secondo definizioni eterogenee, con stime dello 0,36% e del 3,4% [35,78] e si associa ad ittero nel 2% dei trattati [84], ma i casi di epatite tossica ospedalizzati e fatali sono stati stimati dal FDA intorno allo 0,036% e 0,02% per anno di trattamento [101], rispettivamente. Circa la metà dei casi riportati da un primo studio [80] si erano verificati nei primi 3 mesi di trattamento, pertanto gli autori consigliavano il monitoraggio mensile delle transaminasi all'inizio del trattamento. Recentemente un trial randomizzato ha riportato che l'incremento di transaminasi si è avuto nel 2% dei pazienti durante le prime 49 settimane di follow-up, ma questa incidenza è aumentata al 11% dopo 130 settimane di follow-up [87,83], indicando addirittura un aumento del rischio con l'accumularsi della dose.

La bicalutamide è un NSAA con una maggiore affinità per i recettori degli androgeni (anche per quelli alterati da mutazioni acquisite) rispetto alla flutamide e ha una più lunga emivita. È disponibile per via orale nelle formulazioni da 50 mg e da 150 mg: la formulazione da 50 mg viene usualmente adottata nella terapia ormonale combinata con analogo dell'LHRH, mentre la dose da 150 mg viene impiegata nella monoterapia. La bicalutamide viene assunta in una sola dose giornaliera. Al contrario degli agonisti del LHRH, la bicalutamide non riduce il tenore calcico dello scheletro [91,44,1]. L'epatotossicità della bicalutamide è rara e non sono stati riportati casi severi o letali.

Il blocco androgenico totale (BAT) è studiato ampiamente in numerosi clinical trial. Tre grandi studi randomizzati [24, 29, 47] hanno dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale con il blocco androgenico completo piuttosto che solo gonadico: il beneficio risultante era di 3-25 mesi e 3-7 mesi, rispettivamente. Tuttavia, studi di minori dimensioni non dimostrarono differenze statisticamente significative. Nel tentativo di riconciliare questi dati contrastanti (solo in termini di significatività statistica), sono state condotte 4 meta-analisi. Una prima incluse 1.191 pazienti arruolati in 7 trial randomizzati [8] e venne aggiornata con l'inclusione di ulteriori 2 trial [28]. Successivamente il Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group riunì i dati di 5.710 pazienti arruolati in 22 trial [75] e di 8.275 pazienti di 27 trial [76]. La meta-analisi di 9 studi randomizzati pubblicati prima del 1997 [19] analizzò 4.128 pazienti e dimostrò che l'associazione con antiandrogeni nonsteroidi (nilutamide, flutamide) risultava migliorare la sopravvivenza del 16-22% (a seconda del metodo statistico impiegato) rispetto alla soppressione androgenica non-combinata (con LHRH o orchietomia). Anche la sopravvivenza libera da progressione risultava aumentata del 26% e la risposta clinica del 35%. Aronson [3] e Bennett [7] ampliarono lo spettro dei trial analizzati a 20, analizzando i dati relativi a 6.745 e 5.015 pazienti, rispettivamente. La meta-analisi di Aronson incluse il Casodex Combination Study, unico trial pubblicato con bicalutamide, mentre lo studio era stato escluso dalla meta-analisi di Lancet 2000 perché non includeva un braccio di controllo con castrazione tradizionale. Una meta-analisi contemporanea [89] permise di confrontare la monoterapia con il BAT: un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore della seconda era evidente solo a 5 anni (ma non a 2 anni) e solo nei pazienti con prognosi peggiore, e a fronte di una tollerabilità della terapia combinata inferiore a quella della

monoterapia. Altre meta-analisi, precedenti ma anche successive [8,50,82], confermarono il vantaggio di sopravvivenza conferito del BAT, tuttavia questo vantaggio venne calcolato non essere superiore al 5%, ovvero a 7 mesi di vita, se si considerano solo gli NSAA.

A parità di indicazione, il BAT con bicalutamide piuttosto che con flutamide differiscono in termini di tollerabilità [83, 87] e di efficacia [83], nonostante questo non risulti evidente nella meta-analisi di Aronson [3]. In particolare, l'associazione con leuprolein si associa a progressione nel 69% e nel 77% dei pazienti trattati contemporaneamente con bicalutamide o flutamide e il decesso nel 49% e 64%, rispettivamente. La curva di sopravvivenza dei 136 pazienti trattati con leuprolein e bicalutamide differisce significativamente da quella dei pazienti trattati con leuprolein e flutamide ( $p=0.008$ ). Al contrario, l'associazione di bicalutamide o flutamide con goserelin dà origine a curve di sopravvivenza del tutto sovrapponibili e intermedie rispetto alle due associazioni con leuprolein [83]. È interessante osservare come la significatività statistica della differenza di sopravvivenza sia stata rilevata molti anni dopo l'arruolamento dei pazienti nonostante corrisponda ad un prolungamento di vita attesa per nulla trascurabile (16 mesi): è ovvio che i numerosi trial con follow-up più breve non hanno potuto osservare differenze anche rilevanti. Infatti la differenza di sopravvivenza tra i pazienti globalmente trattati con bicalutamide e quelli trattati con flutamide nello stesso trial è di oltre 6 mesi, ma non risulta statisticamente significativa [87]. Inoltre questa differenza è stata evidenziata solo con una particolare associazione con LHRH: è possibile, quindi, che il vantaggio di sopravvivenza fornito dal BAT con NSAA di prima generazione (nilutamide, flutamide) possa essere molto maggiore con la bicalutamide.

#### IMPATTO DEL CP SULLA QUALITÀ DELLA VITA

La percezione e la soddisfazione per la propria salute sono le due dimensioni principali della qualità di vita nei pazienti con CP; entrambe sono correlate alla soddisfazione per l'assistenza sanitaria, influenzando quindi l'aderenza ai trattamenti prescritti [66,43,68]. La qualità di vita è correlata alla mortalità [43] ma, nella prospettiva dei pazienti (45% degli intervistati), la preservazione della qualità di vita è il principale obiettivo che la terapia deve prefiggersi; la qualità della vita è quindi molto più importante dell'estensione della sopravvivenza (ritenuta primaria dal 29% degli intervistati) e del rallentamento della progressione

della malattia (ritenuta l'obiettivo principale della terapia dal 13% degli intervistati) [23,25].

I pazienti ritengono che i domini fisici ed emozionali della qualità della vita siano rilevanti nelle loro scelte terapeutiche [18]; al contrario i medici sottostimano il grado di disabilità e morbilità dei pazienti con cancro [99,56] e la qualità di vita non viene ritenuto un fattore condizionante nelle scelte terapeutiche [58]. I medici reputano che la qualità primaria della terapia sia l'efficacia (86%), mentre l'incidenza degli effetti collaterali (43%) e il costo (29%) hanno un ruolo meno rilevante [25]. Anche la stima dell'impatto sulla qualità della vita delle diverse fasi di malattia e degli effetti collaterali è molto diverso tra medici e pazienti. Bennett [6] riporta uno studio condotto con la tecnica del time-trade-off in 44 pazienti con CP e 43 medici: ad ogni intervistato vennero sottoposti 3 scenari (uno di malattia stabile, uno di malattia metastatica con progressione precoce e uno di malattia avanzata) e venne chiesto, per ogni scenario, quanti anni di vita di salute perfetta sarebbero stati preferiti al trascorrere 10 anni nello scenario indicato. Per lo scenario di malattia stabile i pazienti fornirono una valutazione inferiore ai medici (0,78 contro 0,92), ma soprattutto per gli stati di salute peggiori il divario fu più evidente, con un'utilità di 0,05 per la malattia avanzata (contro lo 0,42 stimato dai medici), confermando che la visione dei medici è più ottimistica di quella dei pazienti.

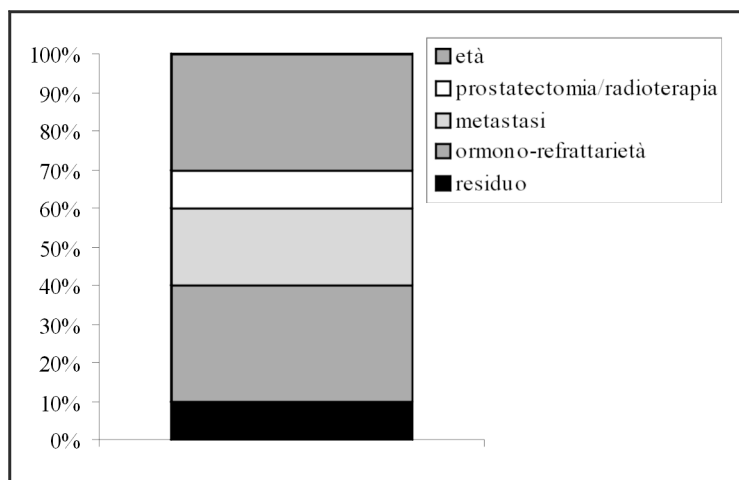
Numerosi studi hanno analizzato la qualità di vita correlata al CP somministrando direttamente ai pazienti questionari (ad esempio SF-36, ED-5D) o test di elicitazione delle preferenze [94,31,48,21,84,46,64,11,52]. Alla disabilità legata all'età, si aggiungono l'effetto del CP localizzato non operato [55] e gli effetti

collaterali delle terapie, quali l'impotenza e l'incontinenza, che colpiscono il 48% e il 18% dei prostatectomizzati, rispettivamente [90,74] e i disturbi intestinali nei pazienti irradiati. La disutilità di questi sintomi è riportata essere di 0,1-0,2, con una variabilità che dipende dal tipo di sintomo e dallo specifico studio.

La qualità di vita della malattia stabile risulta già di per sé ridotta del 10% [79], ma la progressione della malattia la riduce ulteriormente del 5% [79,52]: il decremento appare proporzionale alla durata della malattia [58]. Nei pazienti con CP metastatico il dolore [79], l'astenia e le disfunzioni urinarie sono responsabili di una notevole riduzione della qualità di vita, pari al 20-30% [39]. L'ultimo anno di vita dei pazienti neoplastici, rappresenta poi il culmine del declino fisico e della qualità di vita: questo è stato studiato con gli strumenti tradizionali della qualità di vita, come l'SF-36 [63], ma per altre neoplasie si è riportata una qualità di vita inferiore a zero (ovvero veniva preferito lo stato di morte allo stato di malattia indicato). La funzione sociale, il benessere emotivo e mentale sono i domini che hanno dimostrato il maggior declino nei pazienti benestanti, mentre la percezione globale della propria salute e il benessere fisico sono stati rapidamente intaccati nei pazienti meno abbienti. Studio analogo è stato condotto nell'ambito del registro longitudinale CaPSURE (Cancer and Prostate Strategic Urologic Research Endeavour): lo studio condotto su 131 soggetti conferma un declino della qualità di vita (domini fisici e, tra i domini mentali, il ruolo sociale e il benessere emotivo) durante gli ultimi 12 mesi di vita dei pazienti con CP.

Gli effetti collaterali delle terapie farmacologiche sono in grado di ridurre notevolmente la qualità della vita: per gli effetti collaterali minori si stima una riduzione del 15% della qualità di vita [40], mentre gli effetti collaterali maggiori sono in grado di ridurla del 90% [5]. Le vampate di calore e la diarrea indotte da flutamide riducono parzialmente la qualità di vita dei pazienti [79,6]. I pazienti con carcinoma vescicale, ad esempio, preferiscono essere trattati per 1,6 settimane con GEMZAR e cisplatino piuttosto che 1 settimana con MVAC, essendo quest'ultimo associato con una frequenza del 5% maggiore di diarrea [14].

L'impatto degli NSAA impiegati nella terapia di combinazione è stato studiato nell'ambito di due trial randomizzati [87,93]: non fu riportata una differenza significativa della qualità di vita tra l'associazione di goserelin con bicalutamide piuttosto che con flutamide. Entrambe le associazioni, infatti, erano in grado di ridurre l'esperienza del dolore, aumentare la capacità fisica ed emozionale e la vitalità. Inoltre,



**Figura 1**  
Le componenti della qualità di vita (utilità) del paziente con CP in relazione ai vari stati di salute

Fonte: Rosendahl 1999 [76], Krahn 1994 [50], Kind 1999 [49], Cowen 1996 [22].



quando la bicalutamide in monoterapia fu confrontata con LHRH o orchietomia si osservò un significativo miglioramento in numerosi domini della qualità della vita nei trattati con bicalutamide [45,48,97,21]; l'orchietomia, infatti, è in grado di migliorare il dolore nel 70-80% dei pazienti, ma è associata con una riduzione della qualità della vita in un terzo di questi. L'associazione di flutamide e orchietomia, al contrario, risultò ridurre significativamente la qualità di vita dei pazienti con CP metastatico [64].

## ASPETTIECONOMICI DEL CANCRO DELLA PROSTATA

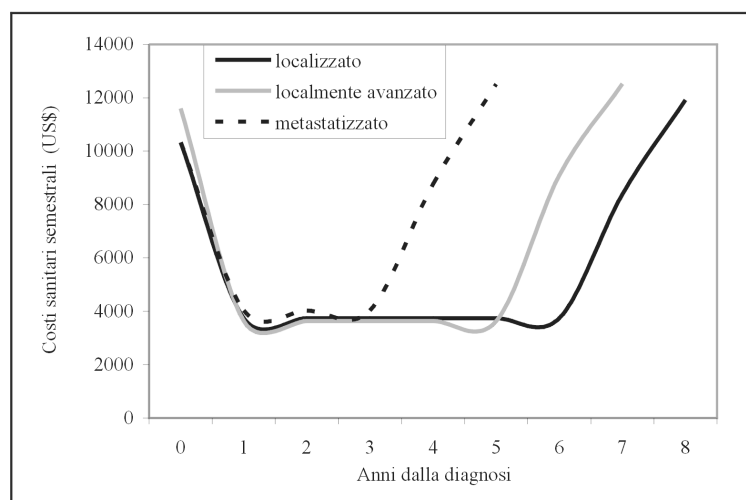
I pazienti con CP consumano risorse sanitarie per un costo che è 10%-24% volte superiore a quello di una simile popolazione senza CP [33]. Uno dei primi tentativi di stima del costo diretto sanitario determinato dal CP è stato effettuato da Carlsson nel 1989 [17]. Carlsson calcolò il consumo di risorse sanitarie dalla diagnosi di CP fino al decesso in 101 pazienti deceduti tra il 1984 e il 1985 in Svezia (54% con carcinoma avanzato già alla diagnosi). Lo studio ha verificato che durante i 4,7 anni di malattia erano stati utilizzati per la cura di ogni singolo paziente circa 90.000 euro, ma con ampie variazioni tra i pazienti. Il breakdown delle componenti del costo della malattia ha evidenziato che gli interventi chirurgici (prostatectomia, orchietomia) erano responsabili solo del 4% dei costi totali, mentre le degenze ospedaliere (correlate o no agli interventi chirurgici) sostenevano il 72% dei costi. Nel contesto così analizzato la terapia ormonale contribuiva all'11% dei costi (e i farmaci globalmente al 17%). L'impatto del CP sul budget sanitario venne calcolato sia considerando la popolazione prevalente di pazienti con carcinoma della prostata che seguendo una coorte nel tempo; con entrambi i metodi Carlsson stimò che la spesa sanitaria annuale ammontava a circa 300 milioni di euro. Questo equivaleva quindi al 5% dei costi sanitari globali in Svezia e al 12% in Danimarca.

Il costo dei pazienti con cancro (analisi effettuata sulle spese Medicaid 1988-1990 per pazienti con diagnosi dopo i 65 anni) ha due picchi durante la storia naturale [77]: uno alla diagnosi (circa 20.000 dollari) e uno prima della morte (10-12.000 dollari). Nel periodo che intercorre tra la diagnosi e la morte i costi sanitari dei pazienti con CP si aggirano sui 3-5.000 dollari al semestre [77]. Nel semestre in cui si verifica la diagnosi i costi sanitari ammontano a circa 10-14.000 dollari [73,77] in relazione soprattutto ai ricoveri e pertanto al tipo di trattamento (combinazione di chirurgia e terapia medica vs singole strategie), ma anche alla

comorbidità, al reddito e all'area geografica. Il periodo che precede strettamente il semestre in cui si verifica il decesso ha anch'esso una maggiore intensità di cure sanitarie, con un costo che si aggira sui 7-8.000 dollari/anno [77], mentre nel semestre terminale i costi variano da 11.000 dollari a 13.000 dollari, in ragione della causa di morte, della comorbidità e dello stadio iniziale della malattia [13,17,33,41,72,77,96]. Non ci sono, purtroppo, analisi economiche specifiche per lo scenario sanitario italiano attuale. Ogni anno, tuttavia, circa 19.000 ricoveri vengono effettuati in individui ultra 65enni per tumori maligni della prostata (dati SDO 2000), pari al 4% dei ricoveri per patologie oncologiche. I costi per la terapia di soppressione androgenica in Italia nel 2003 sono quelli indicati in Tabella 1.

I costi indotti dal CP non sono solo quelli sanitari diretti, ma includono anche i costi indiretti da produttività persa durante la malattia e per mortalità precoce: i costi sanitari diretti, infatti contribuiscono solo al 34% del costo globale per le patologie neoplastiche negli Stati Uniti. Max [59] ha recentemente stimato che le due componenti economiche (costi diretti e costi indiretti) sono della medesima portata: un individuo di 70 anni ha infatti una produttività attesa valorizzata intorno ai 60.000 dollari e la produttività media persa per ogni paziente deceduto per CP è stata stimata essere di 61.084 dollari. I costi indiretti si esplicano anche come supporto assistenziale ai pazienti terminali (ultimi 6 mesi di vita): negli Stati Uniti si è stimato che questi ammontano a 14.613 dollari per paziente [4] e in Danimarca la cura per i pazienti neoplastici terminali sostiene l'1% della spesa sanitaria globale [13].

Accertato che il CP ha una rilevanza economica notevole sia per i sistemi sanitari che



**Figura 2**

Andamento temporale dei costi per il CP

Fonte: Riley 1995 [74]

per la società, sono state messe a confronto le diverse strategie terapeutiche che negli ultimi 20 anni sono state introdotte nella pratica clinica. Nell'arco di pochi anni, tramite un'analisi della letteratura internazionale, abbiamo individuato 13 analisi di costo-minimizzazione e 7 analisi di costo-efficacia [81]: 5 studi di costo-minimizzazione hanno confrontato varie strategie per la terapia iniziale (prostatectomia, ablazione crio-chirurgia, dissezione linfonodale con impianto di iridio125, radioterapia conformazionale e altre tecnologie), mentre 2 studi [12,37] hanno confrontato l'impatto economico dell'orchiectomia con quello della soppressione androgenica farmacologica.

Le 7 analisi di costo-efficacia ad oggi pubblicate [40,10,5,42,61,69,70] hanno affrontato diverse strategie terapeutiche. La costo-efficacia dell'anti-androgeno di più lungo impiego, la flutamide, è stata valutata da Bennett [7] e Hillner. [40] Gli autori adottarono un modello temporale a 4 stati (malattia stabile, malattia progressiva, malattia metastatica, morte) e assunsero che la flutamide riducesse la probabilità di progressione del 25% e che la mortalità dopo la progressione fosse indipendente dalla terapia. Stabilirono inoltre che il 15% dei pazienti trattati con flutamide avesse disturbi gastrointestinali da farmaco, con una conseguente riduzione della qualità di vita durante il trattamento. Oltre alle terapie ormonali, gli autori valorizzarono il resto dei costi sanitari dei pazienti con malattia stabile (300 dollari all'anno) e progressiva (3.600 dollari), ma imputarono anche i costi della malattia terminale (10.000 dollari). Il rapporto costo-efficacia incrementale per un paziente di 70 anni risultò variare da 24-27.000 dollari/QALY a 17.200-20.000 dollari/QALY a seconda della scelta di selezionare per la terapia i pazienti con malattia minima o severa/avanzata. Queste stime tuttavia cambiano

se i dati clinici utilizzati per l'analisi economica fanno riferimento alla prima meta-analisi del Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group [75]: in tal caso il rapporto costo-efficacia sale rispettivamente a 53.700 dollari/QALY e 41.000 dollari/QALY nei due gruppi sopra citati.

A queste analisi si aggiunge un complesso modello di costo-efficacia sviluppato nel 1999 dall'Agency for Healthcare Research and Quality statunitense [105]. L'analisi confrontava numerose strategie di soppressione androgenica sulla base degli studi clinici disponibili e concludeva che solo per un aumento di sopravvivenza superiore al 20% il BAT poteva considerarsi costo-efficace nei confronti dell'orchiectomia o del dietilbestrolo. L'analisi, tuttavia, concludeva che i risultati dipendevano sostanzialmente dalla qualità di vita dopo l'orchiectomia.

**CONFRONTO BICALUTAMIDE (+LHRH) VS FLUTAMIDE (+LHRH)**

**Materiali e metodi**

Facendo riferimento al trial randomizzato di confronto tra 4 strategie di BAT [84-87, 83] abbiamo condotto un'analisi di costo-efficacia incrementale di bicalutamide vs. flutamide somministrate in combinazione con LHRH nei pazienti con CP avanzato (metastatico). Nello studio si è fatto riferimento ad un trial randomizzato di confronto tra 4 strategie di BAT [84-87, 83]. L'analisi è stata effettuata dal punto di vista del SSN.

Per i costi si sono considerate le risorse sanitarie consumate da ciascun gruppo, mentre come indice di efficacia sono stati utilizzati il vantaggio di sopravvivenza e la qualità della vita (gli anni di vita salvati e gli anni di vita salvati corretti per la

**Tabella 1**  
Costi della terapia ormonale (in euro)

Principio attivo	Dose	Via	Costo unitario	Costo per DDD
<i>Agonisti del LHRH</i>				
Goserelin acetato	3,6 mg	sc	205,33	7,33
Goserelin acetato	10,8 mg	sc	623,53	22,27
Leuprolein acetato	3,75 mg	im	197,06	7,03
Leuprolein acetato	11,25 mg	im	509,85	18,21
Triptorelina	3,75 mg	im	189,58	6,77
Triptorelina	11,25 mg	im	552,20	19,72
Buserelina acetato	9,45 mg depot	sc	453,51	5,04§
<i>Antiandrogeni non-steroidi</i>				
Bicalutamide	50 mg	os	7,4	7,4
Bicalutamide	150 mg	os	21,94	21,94
Flutamide	250 mg	os	da 0,96 a 1,31	2,88 - 3,93

qualità di vita-QALY). Il tempo medio di sopravvivenza è risultato di 1.240 giorni per i pazienti trattati con bicalutamide e di 1.040 giorni per quelli trattati con flutamide.

Gli stati di salute che caratterizzano il decorso della malattia considerati sono tre, ai quali sono stati associati i differenti consumi di risorse:

1. Trattamento combinato con LHRH+NSAA (bicalutamide e flutamide);
2. Fuori trattamento ma non in progressione;
3. In progressione.

Durante la terapia sono stati considerati i seguenti effetti collaterali: elevazione delle transaminasi, epatotossicità e diarrea iatrogena.

### Consumo di risorse

#### 1. Pazienti in trattamento con LHRH+NSAA

Per i pazienti in trattamento con LHRH+NSAA abbiamo considerato i consumi delle seguenti risorse sanitarie:

- LHRH (si è assunto che bicalutamide e flutamide vengano assunti in terapia combinata con LHRH)
- NSAA
- Monitoraggio degli effetti collaterali degli NSAA
  - o controllo delle transaminasi (GOT, GPT, GGT)
  - o emocromo
  - o visita medica
- Gestione dei pazienti con diarrea, transaminasi elevata ed epatotossicità
  - o controlli supplementari della transaminasi
  - o visite mediche aggiuntive
  - o controllo della bilirubina
  - o controllo degli elettroliti
  - o ospedalizzazione

La durata media della terapia è risultata di 498 giorni per bicalutamide e di 356 giorni per flutamide.

### Monitoraggio degli effetti collaterali

Per gli esami di laboratorio si è ipotizzato che i pazienti trattati con bicalutamide eseguano una sola volta il controllo delle transaminasi (GOT, GPT, GGT), dopo un mese di terapia, mentre i pazienti trattati con flutamide sono invitati a eseguire un monitoraggio bisettimanale di questi enzimi nei primi 3 mesi, e bimensile successivamente. L'emocromo vie-

ne monitorizzato con cadenza bimestrale solo nei pazienti in cura con flutamide.

### Effetti collaterali

I pazienti con elevazione delle transaminasi vengono sottoposti a visita medica e sospendono il trattamento. Nel frattempo eseguono 3 determinazioni delle transaminasi, oltre a quelle previste dal monitoraggio, fino a normalizzazione delle stesse.

I casi di epatotossicità, prevedono, analogamente al caso di transaminasi elevata, la sospensione del trattamento e 3 determinazioni della bilirubina. Sono associati a ricovero ospedaliero nello 0,3% dei casi (DRG 449).

Le frequenze dei pazienti che presentano elevata transaminasi ed epatotossicità sono rispettivamente 7,5% per bicalutamide e 11% per flutamide [84-87, 83].

Si è assunto che tutti i pazienti che presentano diarrea iatrogena richiedano una visita medica alla comparsa del sintomo; i pazienti che non sospendono il trattamento eseguono mensilmente una visita medica dedicata alla verifica del sintomo e al controllo degli elettroliti. La diarrea colpisce i pazienti trattati con bicalutamide e flutamide con una frequenza rispettivamente del 10 e del 30%, per una media di 47 e 74 giorni. Lo 0,5% del gruppo a cui viene somministrato bicalutamide e il 10% del gruppo flutamide è costretto ad interrompere il trattamento.

Nello studio non sono state considerate le ospedalizzazioni indotte da disidratazione e malessere che possono accompagnare le forme severe di diarrea da NSAA, in quanto non è al momento disponibile letteratura in merito. Gli studi relativi alle ospedalizzazioni indotte da effetti collaterali da farmaci, infatti, in genere si concentrano sugli effetti gastrici e raramente si occupano della gestione della diarrea iatrogena. Infine, gli studi epidemiologici sulla diarrea riguardano per lo più fenomeni infettivi, che hanno una clinica e una gestione del tutto diversa dagli eventi iatrogeni. La frequenza di ospedalizzazione è dell'8% tra i pazienti che hanno segnalato un evento di diarrea (acuta) al curante [38]. Non è possibile stabilire quanti pazienti, intolleranti alla flutamide per la diarrea iatrogena da questa indotta, ricevano successivamente una prescrizione di bicalutamide, più tollerabile [51]. Infine, non ci sono noti nemmeno i costi indiretti indotti dalla diarrea cronica che può associarsi all'uso di NSAA: i giorni di restrizione dell'attività per un episodio di diarrea acuta sono circa 5 [38], in una casistica di diarree soprattutto infettive.

	Utilità	Fonte
- Malattia stabile	0,91	Rosendahl 1999 [76]
- Malattia progressiva avanzata o metastatica	0,42	Cowen, 1996 [[22]
- Diarrea cronica	0,83	Bennett, 1997 [6]

**Tabella 2**

Qualità della vita per stato della malattia

	Costo	Fonte
Bilirubina (totale e frazionata)	1,50	Tariffario Regione Lombardia
Transaminasi (GOT, GPT, GGT)	3,40	Tariffario Regione Lombardia
Elettroliti (sodio, cloro, potassio)	8,40	Tariffario Regione Lombardia
Emocromo	3,20	Tariffario Regione Lombardia
Visita medica di controllo	12,91	Sist. Sanitario Lombardo (rimborsi prestazioni 2003)
Ricovero per epatotossicità iatrogena	2066	Sist. Sanitario Lombardo (rimborsi prestazioni 2003)

**Tabella 3**

Costi (in euro) e relative fonti

### 2. Pazienti fuori trattamento ma non in progressione

Per i pazienti che hanno interrotto il trattamento per intolleranza, ma senza progressione di malattia non sono disponibili dati sulla realtà clinica italiana, in particolare sulla frequenza di visite presso il medico di base (3,9/anno in Inghilterra secondo il Morbidity Statistics in General Practice relativo agli anni 1991-92) e le terapie di seconda linea nei pazienti intolleranti al BAT. In media lo stato di non progressione dura 667 giorni per il gruppo in terapia con bicalutamide e 546 per il gruppo di flutamide, quindi il periodo fuori trattamento e senza progressione è rispettivamente di 169 e 190 giorni.

**Tabella 4**

Risultati: costi delle alternative (in euro) e percentuale sul totale

	bicalutamide	%	flutamide	%
Terapia Farmacologica	7.186	34,81%	2.844	17,69%
Monitoraggio	3	0,02%	50	0,31%
Effetti collaterali (ad es. diarrea)	4	0,02%	14	0,09%
Transaminasi elevata ed epatotossicità	2	0,01%	3	0,02%
Off-ther	1.546	7,49%	1.766	10,98%
Progressione malattia	7.768	37,63%	6.878	42,77%
Malattia terminale	4.135	20,03%	4.525	28,14%
Costo totale	20.644	100,00%	16.081	100,00%
<i>Differenza: bicalutamide - flutamide</i>		<i>4.563 euro</i>		

### 3. Pazienti in progressione

I malati terminali sono considerati separatamente da quelli in progressione. Sono considerati terminali tutti i pazienti che decedono per CP, circa il 60-65% dei pazienti malati di CP. La durata media della progressione della malattia prima del decesso è di 573 giorni per bicalutamide e di 494 giorni per flutamide.

### LA QUALITÀ DELLA VITA

A ciascuno stato di salute è stata associata una misura della qualità della vita tratta dalla letteratura (Tabella 2).

La sopravvivenza aggiustata per la qualità di vita dei pazienti trattati è stata calcolata moltiplicando il tempo medio di sopravvivenza per la qualità di vita dei pazienti (Tabella 2). Per il periodo di malattia senza progressione è stato applicato il coefficiente di qualità della malattia stabile. Infine il livello di qualità della vita è stato corretto in ragione degli effetti collaterali che derivano ai pazienti. Nel periodo di progressione della malattia la qualità della vita è seriamente compromessa, più che dimezzata.

### LA VALORIZZAZIONE DELLE RISORSE

Per valorizzare le risorse impiegate si è fatto riferimento al tariffario della regione Lombardia per quanto riguarda gli esami di laboratorio (bilirubina, elettroliti transaminasi, emocromo). Per le visite mediche e i ricoveri ospedalieri sono stati, invece, utilizzati i dati sui rimborsi delle prestazioni (2003) del Tariffario Sanitario Lombardo. (Tabella 3)

Per il secondo e il terzo stato di salute sono stati impiegati dei costi medi giornalieri desunti dalla letteratura, non essendo disponibili dati più precisi:

- per i pazienti che hanno interrotto il trattamento per intolleranza che non presentano



progressione della malattia, è stato previsto solo un consumo di risorse di 10 euro/die, come indicato nello studio statunitense di Riley per i pazienti con malattia stabile [77];

- nei pazienti in progressione si è impiegato un costo pari a 16 euro/die, che persiste durante l'intero periodo, ricavato dallo studio di Groot [36];
- il costo sanitario dei malati terminali è pari a 8.000 euro [77].

Il consumo di risorse è stato ritardato nel tempo per i trattati con bicalutamide, dal momento che la loro sopravvivenza è più lunga (>6 mesi); di conseguenza si è proceduto ad aggiornare il consumo futuro di risorse per i costi fuori trattamento e per i malati terminali. Allo stesso modo sono state aggiornate le durate di ogni stato, scegliendo come punto di riferimento il momento più lontano. È stato impiegato un tasso di sconto del 5%.

## RISULTATI

Il costo complessivo dei pazienti trattati con bicalutamide è risultato di 20.644 euro e per i pazienti trattati con flutamide è di 16.081 euro (Tabella 4).

Il costo del LHRH rappresenta rispettivamente il 17% e il 16% dei costi globali di bicalutamide e flutamide, mentre il costo degli NSAA rappresenta il 18% e il 2% dei costi globali. I costi per la gestione della malattia terminale rappresentano il 20% e il 28% dei costi globali per i pazienti trattati con bicalutamide e flutamide, rispettivamente, con un costo incrementale della bicalutamide pari a 4.563 euro.

È risultato dagli studi considerati [84-87] che la bicalutamide permette di salvare 200 giorni di vita (non aggiustati per la qualità) e 148 giorni aggiustati per la qualità (137 gg. se scontati). In questo modo è stato possibile calcolare il rapporto di costo-efficacia incrementale

per la bicalutamide, che è risultata di 12.150 euro per QALY, mentre il costo per solo anno di vita salvato è risultato compreso tra 8.327 e 11.440 euro (sottoponendo il risultato a procedura di sconto).

## DISCUSSIONE

Il CP è una neoplasia a lenta evoluzione, potendosi prevedere in media una durata di malattia di 8-14 anni, in relazione allo stadio di malattia alla diagnosi, alla presenza e al tipo di comorbidità. Il CP è la neoplasia maligna di più frequente riscontro nella popolazione maschile sopra i 65 anni, rappresentando il 12% delle neoplasie che colpiscono la popolazione maschile di ogni età [9]. I pazienti con CP consumano risorse sanitarie per un costo che è 10%-24% volte superiore a quello di una simile popolazione senza CP [33]. Ogni anno, in Italia, si stimano circa 19.000 ricoveri per tumori maligni della prostata in individui ultra 65enni (dati SDO 2000), pari al 4% dei ricoveri per patologie oncologiche.

Le terapie disponibili per il CP includono la prostatectomia, la radioterapia locale e la soppressione androgenica. Quest'ultima strategia terapeutica viene solitamente impiegata dopo la prostatectomia, per rallentare la progressione di carcinomi metastatizzati o localmente avanzati, ovvero di quelle neoplasie che all'esame istologico risultano aver invaso i tessuti peri-prostatici e/o i linfonodi regionali. La soppressione androgenica viene raccomandata in prima linea (alla diagnosi) in tutti i pazienti con CP ad elevato rischio di ricorrenza e/o con metastasi linfonodali locali o a distanza. Per questa ragione la terapia di soppressione androgenica è molto diffusa nel nostro paese. Ogni anno vengono effettuate circa 471.056 prescrizioni di anti-androgeni: questi vengono utilizzati in terapia combinata in circa la metà dei casi. Gli analoghi dell'LHRH vengono prescritti in quantità ancora superiore (594.789 pre-

	Bicalutamide	Flutamide	Differenza
Durata del trattamento (giorni)	498	356	142
Sopravvivenza libera da progressione	667	546	121
Sopravvivenza globale (giorni)	1.240	1.040	200
Vita attesa aggiustata per la qualità di vita	844	696	148
Vita attesa aggiustata per la qualità di vita e scontata	794	657	137
Costo del trattamento con NSAA	7.186	2.844	4.342
<b>Costo totale scontato</b>	<b>20.644</b>	<b>16.081</b>	<b>4.563</b>
Costo per anno di vita salvato			8.327/anno
Costo per anno di vita salvato (scontati entrambi)			11.440/anno
Costo per anno di vita salvato aggiustato per la qualità di vita (scontati entrambi)			12.150/anno

**Tabella 5**

*Risultati: durata trattamento, sopravvivenza, qualità di vita e costo per anno di vita salvato (in euro)*

scrizioni nel 2002) e associati più frequentemente a bicalutamide a flutamide e a ciproterone acetato.

L'analisi delle componenti del costo della malattia ha evidenziato che gli interventi chirurgici (prostatectomia, orchiectomia) erano responsabili solo del 4% dei costi totali, mentre le degenze ospedaliere (correlate o no agli interventi chirurgici) sostenevano il 72% dei costi. Nel contesto così analizzato la terapia ormonale contribuiva all' 11% dei costi (e i farmaci globalmente al 17%). Il costo dei pazienti con cancro (analisi effettuata sulle spese Medicaid 1988-1990 per pazienti con diagnosi dopo i 65 anni) ha due picchi durante la storia naturale [77]: uno alla diagnosi (circa 20.000 dollari) e uno prima della morte (10-12.000 dollari).

È stato dimostrato che, a parità di rimborsabilità, una terapia ormonale viene prescritta in funzione soprattutto del vantaggio di sopravvivenza che apporta al paziente cui è destinata, e in seconda istanza, degli effetti collaterali che arreca [58]. Per questa ragione abbiamo inteso confrontare l'efficacia e i costi indotti da due terapie ormonali attualmente disponibili e totalmente rimborsabili dal Servizio Sanitario Italiano, per i pazienti con CP avanzato: la bicalutamide e la flutamide, combinate con LHRH.

Dal confronto abbiamo appurato che il solo costo di acquisizione dei due NSAA non è

l'unico determinante delle differenze economiche tra le due strategie terapeutiche. Inoltre abbiamo dimostrato che la maggior sopravvivenza dei pazienti non aumenta il consumo di risorse sanitarie, poiché lo spostamento nel tempo della malattia terminale riduce il valore attuale delle risorse sanitarie a questa dedicate. Un recente studio di Zocchetti [103] dimostra come, in particolare, i costi sanitari presentino un picco elevato nell'ultimo anno di vita; il prolungamento della vita e il conseguente ritardo nell'affrontare le spese relative all'ultimo anno di vita potrebbero generare sicuramente un risparmio indotto di risorse. Inoltre, prolungandosi la storia naturale della malattia, una quota maggiore di pazienti decede per cause di morte diverse dal CP, evitando quindi la fase di malattia terminale.

È inoltre emerso, dalla letteratura scientifica riportata nel presente studio, che il periodo che precede strettamente il semestre in cui si verifica il decesso ha anch'esso una maggiore intensità di cure sanitarie, con un costo che si aggira sui 7-8.000 dollari/anno [77], mentre nel semestre terminale i costi variano da 11.000 dollari a 13.000 dollari in ragione della causa di morte, della comorbidità e dello stadio iniziale della malattia.

Nell'analisi costo-efficacia condotta, è stato aggiustato il vantaggio di sopravvivenza conferito dalla bicalutamide, considerando la

	Costo/QUALY (Euro)
Esame colesterolo e terapia dietetica (età 40-69)	442
Intervento neurochirurgico per trauma cranico	483
Consiglio di smettere di fumare del MMG	543
Intervento neurochirurgico per emorragia subaracnoidea	985
Terapia antipertensiva per prevenire l'ictus	1.890
Applicazione pacemaker	2.212
Sostituzione collo femorale	2.372
Sostituzione valvola per stenosi aortica	2.292
Esame colesterolemia e relativo trattamento	2.975
CABG (patologia del ramo principale sinistro, angina grave)	4.202
Trapianto del rene	9.469
Screening per tumore al seno	11.621
Trapianto di cuore	15.762
Esame colesterolemia e relativo trattamento (età 25 - 39)	28.448
Emodialisi a domicilio	34.701
CABG (patologia del primo ramo, angina moderata)	37.857
CAPD	39.948
Emodialisi ospedaliera	44.170
Trattamento con eritropoietina di pazienti in dialisi	109.329
Intervento neurochirurgico per tumore maligno al cranio	216.689
Trattamento con eritropoietina per anemia di pazienti in dialisi	253.902

**Tabella 6**

"League table" di alcuni interventi sanitari

Fonte: Maynard 1991 [60], attualizzati al 2000

scarsa qualità della vita dei pazienti con CP. Il beneficio farmacoeconomico conferito dalla bicalutamide è risultato di 12.150 euro per QALY, mentre il costo per solo anno di vita salvato è risultato inferiore, ovvero compreso tra 8.327 e 11.440 euro. Questa stima tuttavia sottovaluta il vantaggio della bicalutamide in termini di sopravvivenza, in quanto recentemente Sarosdy [83] ha evidenziato come nei pazienti trattati con l'associazione di NSAA e LHRH, la differenza in termini di sopravvivenza globale sia di 500 giorni a vantaggio della bicalutamide ( $p=0.008$ ). In mancanza dei dati completi nella pubblicazione specifica, abbiamo condotto l'analisi utilizzando i dati clinici disponibili: il risultato ottenuto pertanto potrebbe essere considerato una sottostima della costo-efficacia incrementale della bicalutamide in questo contesto.

Questo rapporto di costo per QALY guadagnato è inoltre inferiore a numerose strategie terapeutiche adottate ormai in pratica clinica dai paesi industrializzati (emodialisi a domicilio, trapianto del cuore, screening per tumore al seno, ecc). Considerando che 12.150 euro/QALY rappresenta il limite superiore della stima della costo-efficacia relativa della bicalutamide, l'associazione bicalutamide e LHRH, a parità di indicazioni nel CP metastatico, appare un'alternativa economicamente accettabile all'associazione di flutamide e LHRH. In Tabella 6 vengono mostrati alcuni interventi sanitari e il loro relativo costo per QALY.

In letteratura economica, inoltre, si considerano accettabili gli interventi sanitari che presentano un rapporto costo per QALY al di sotto dei 20.000 dollari (pari a circa 20.000 euro) per QALY, mentre moderatamente costo-efficaci quelli compresi tra i 20.000 dollari e i 100.000 dollari (circa tra i 20.000 e i 100.000 euro) per QALY [53,30,34,71]. Alla luce di queste considerazioni, il costo per QALY conseguente all'impiego di bicalutamide + LHRH ricadrebbe nell'intervallo di accettabilità delle procedure terapeutiche. Bisogna tuttavia tenere presente che questo vale per i pazienti con carcinoma CP avanzato (metastatico) e per la specifica realtà sanitaria italiana attuale.

Sicuramente la presente analisi vuole essere solo uno studio preliminare dell'impatto economico differenziale delle due molecole di NSAA e molti punti di studio restano aperti.

Dal momento che ingenti risorse sono devolute alla cura dei pazienti con CP, è indispensabile ottenere maggiori dati relativamente ai punti cruciali evidenziati dalla valutazione economica da noi condotta. In particolare, vanno descritti i percorsi terapeutici dei pazienti nella pratica clinica quotidiana in Italia e verificare, ad esempio, quali pazienti vengono attualmente avviati al BAT (LHRH + NSAA), quanti pazienti richiedono una visita medica o un'ospedalizzazione in relazione alla comparsa di un effetto collaterale o quanti pazienti sostituiscono un NSAA con un altro dopo il verificarsi di un effetto collaterale.

In questa analisi abbiamo infatti considerato solo i due effetti collaterali che distinguono i due NSAA confrontati, anche perché il raffronto includeva due terapie di associazione, in cui gli effetti collaterali sono talora non imputabili al LHRH o al NSAA. Tuttavia, nella maggior parte delle terapie il fattore iatrogenico del costo può risultare una porzione rilevante del costo totale di una terapia, ancora più rilevante del costo di acquisizione di un farmaco. Pertanto, è importante acquisire dati di farmacovigilanza di buona qualità.

In secondo luogo devono essere assolutamente chiariti i costi della malattia terminale, che incidono così pesantemente sul costo globale della malattia. In terzo luogo, devono essere verificate accuratamente le cause di morte dei pazienti con CP, in quanto buona parte dei pazienti decede per le comorbidità e questo condiziona notevolmente i costi sanitari attribuibili al CP in sé.

Infine, deve essere controllata meglio la qualità di vita dei pazienti, sia in relazione alla tossicità e agli effetti collaterali degli antiandrogeni che in relazione alle fasi di malattia. Se da un lato le sperimentazioni cliniche devono confermare i risultati del trial di Schellhammer [84, 85, 86], studi di fase IV e cross-sectional devono permettere di completare la base di dati sulla quale il SSN possa basare un'adeguata programmazione economica dell'assistenza sanitaria regionale e/o nazionale ai pazienti con CP.

*Questo studio è stato reso possibile da un finanziamento messo a disposizione da Astrazeneca S.p.a.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Abrahamsson PA. *Treatment of locally advanced prostate cancer – a new role for antiandrogen monotherapy?* Eur Urol 2001;39(suppl1):22-8.
2. Albertsen PC, Nease RF, Potosky AL. *Assessment of patients preferences among men with prostate cancer.* J Urol 1998;159:158-63.

3. Aronson N, Seidenfeld J, Samson DE. *Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer*. 1999. 1-246. Rockville, MD, USA: Agency for Health Care Policy and Research. Blue Cross and Blue Shield Association.
4. Baker MS, et al. *Site-specific treatment costs for cancer: an analysis of the Medicare continuous history sample file*. In: Sheffler RM, Andrews NC, editors. *Cancer care and costs: DRGs and beyond*. Ann Arbor: Health Administration Press Perspectives, 1989:127-38.
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. Bennett CL, et al. *A comparison of perspectives on prostate cancer: analysis of utility assessments of patients and physicians*. *Eur Urol* 1997;32(suppl 3):86-88
7. Bennett CL; Tosteson TD; Schmitt B; Weinberg PD; Ernstoff MS; Ross SD. *Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide*. *Prostate Cancer Prostat Dis* 1999; 2: 4-8.
8. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, Francois JP, Zanirato J. *Efficacy of the combination of nilutamide and orchiectomy with metastatic prostate cancer*. *Br J Urol* 1994;73:396-402.
9. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. *Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990*. *Eur J Cancer*. 1997 Jun;33(7):1075-107. Erratum in: *Eur J Cancer* 1997 Dec;33(14):2440
10. Bloomefield DJ, et al. *Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points*. *J Clin Oncol* 1998;16:2272-9.
11. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. *Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial*. *Eur Urol* 2002;42:481-90.
12. Bonzani RA, Stricker HJ, Peabody JO, Menon M. *Cost comparison of orchiectomy and leuprolide in metastatic prostate cancer*. *J Urol* 1998;160:2446-9.
13. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. *The dilemma of prostate cancer: a growing human and economic burden irrespective of treatment strategies*. *Acta Oncol* 1997;36:681-7.
14. Brown A. *Value in Health – Eur ISPOR* 2002.
15. Calvert NW et al. *Effectiveness and cost-effectiveness of prognostic markers in prostate cancer*. *Br J Cancer* 2003;88:31-35.
16. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative. *Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer*. Practice guideline report #3-1, February 2003.
17. Carlsson P et al. *The cost of prostatic cancer in a defined population*. *Scand J Urol Nephrol* 1989;23:93-96.
18. Cassileth B, Soloway MS, Vogelzang NJ et al. *Quality of life and psychological status in stage D prostate cancer*. *Qual Life Res* 1992;2:323-9.
19. Caubet J-F, Tosteson TD, Dong EW, et al. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens*. *Urology* 1997;49:71-8.
20. Chapman GB, et al. *Prostate cancer patients' utilities for health states: how it looks depends on where you stand*. *Med Decis Making* 1998;18:278-86.
21. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, Block NL, Macramalla E, Kennealey GT. *Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma*. *Urology*. 1995 Dec;46(6):849-55
22. Cowen ME, Kattan MW, Miles BJ. *A national survey of attitudes regarding participation in prostate carcinoma testing*. *Cancer*. 1996 Nov 1;78(9):1952-7
23. Crawford ED, Bennett CL; Stone NN, et al. *Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data*. *Urology* 1991;50:366-72.
24. Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, et al. *A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma*. *N Engl J Med* 1989;321:419-24.
25. Crawford ED. *Urology* 1997; 50:366-72.



26. Crocetti E, Paci E, Miccinesi G, Costantini AS, Zappa M. *Time trends in cancer incidence and mortality in central Italy*. Eur J Cancer Prev. 2002 Aug;11(4):387-95
27. Crownover RL, Holland J, Chen A, et al. *Flutamide induced liver toxicity including fatal hepatic necrosis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:911-5.
28. Debruyne FMJ, De Gery A, Hicher M, Godfroid N. *Maximum androgen blockade with nilutamide combined with orchiectomy in advanced prostate cancer: an updated meta-analysis of 7 randomized placebo-controlled trials (1191 patients)*. Eur Urol 1996;30 (suppl 2):264.
29. Denis LJ, Cernerlo de Moura JL, Bono A; et al. *Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853)*. Urology 1993;42:119-30.
30. Diener A, O'Brien B, Gafni A. *Health care contingent valuation studies: A review and classification of the literature*. Health Economics 7: 313 - 26, 1998
31. Efficace F, Bottomley A, van Andel G. *Health related quality of life in prostate carcinoma patients. A systematic review of randomized controlled trials*. Cancer 2003;97:377-88.
32. Eisenberg MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. *Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer*. N Engl J Med 1998;339:1036-42.
33. Fireman BH, et al. *Cost of care for cancer in a health maintenance organization*. Health Care Financing Review 1997;18:51.
34. Gafni A. *Using willingness-to-pay as a measure of benefits*. Med Care 1991;29:1246-52.
35. Gomez JL, Dupont A, Cusan L, et al. *Incidence of liver toxicity associated with the use of flutamide in prostate cancer patients*. Am J Med 1992;91:465-70.
36. Groot MT, Boeken Grueger CGG, Pelger RCM, Uly-de-Groot CA. *Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in The Netherlands*. Eur Urol 2003; 43:226-32.
37. Henriksson P, Edhag O. *Cost-effectiveness comparison of estrogen therapy and orchiectomy in patients with prostatic cancer*. Int J Technol Assess Health Care 1987;3:523-9.
38. Herikstad H, Yang S, Van Gilder TJ, Vugia D, Hadler J, Blake P, Deneen V, Shiferaw B, Angulo FJ. *A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States*. FoodNet, 1996-7. Epidemiol Infect. 2002 Aug;129(1):9-17
39. Herr HW. *Quality of life in prostate cancer patients*. CA Cancer J Clin 1997;47:207-17.
40. Hillner BE, Roberts JD. *Role of perspective and other uncertainties in cost-effectiveness assessments in advanced prostate cancer*. J Natl Cancer Inst 2000;92:1704-6.
41. Holmberg H, Carlsson P, Kalman D, et al. *Impact of health service costs of medical technologies used in management of prostatic cancer*. Scand J Urol Nephrol 1998;32:195-9.
42. Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE. *The cost effectiveness of 3D conformal radiation therapy compared with conventional techniques for patients with clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Dec 1;45(5):1219-25
43. Idler EL, Kasl S. *Health perceptions and survival: do global evaluations of health status really predict mortality?* J Gerontol 1991;46:555-65.
44. Iversen P, et al. *Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up*. J Urol 2000;164:1579-82.
45. Iversen P, Tyrell CJ, Kaisary AV, et al. *Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years*. Urology 1998;51:389.
46. Iversen P. *Quality of life issues relating to endocrine treatment options*. Eur Urol. 1999;36 Suppl 2: 20-6.
47. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, et al. *Orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostate cancer in a multi-center double-blind randomized trial*. J Urol 1993;149:77-83.
48. Kaisary AW, Tyrrell CJ, Beacock C, Lunglmayr G, Debruyne F. *A randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma*. Casodex Study Group. Eur Urol. 1995;28(3):215-22
49. Kind P, Hardman G, Macran S. *UK population norms for EQ-5D*. No 172. York. University of York, 1999.

50. Klotz LH, Newman T. *Does maximal androgen blockade (MAB) improve survival? A critical appraisal of the evidence.* Can J Urol 1996;3:146-50.
51. Kolvenbag GJCM et al. *Worldwide activity and safety of bicalutamide: a summary review.* Urology 1996;47 suppl. 1A: 70-79
52. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. *Screening for prostate cancer. A decision analytic view.* JAMA. 1994 Sep 14;272(10):773-80.
53. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. *Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited.* Can Med Assoc J 1992;146:473-81. Koeller IM, Van Den Berg C. *Anemia* In: Young LY,
54. Lindgren B. *Cost of illness and benefits of drug treatment. "The economic impact of illness"*. Satellite Symposium to IV World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1989, Mannheim.
55. Litwin MS, Lubeck DP, Stoddard ML, et al. *Quality of life before death for men with prostate cancer: results from the CaPSURE database.* J Urol 2001;165:871-5.
56. Litwin MS, Shpall AI, Dorey F, Nguyen TH. *Quality-of-life outcomes in long-term survivors of advanced prostate cancer.* Am J Clin Oncol 1998 Aug;21:327-32.
57. Mariani AJ, Glover M, Arita S. *Medical versus surgical androgen suppression therapy for prostate cancer: a 10-year longitudinal cost study.* J Urol 2001;165:104-7.
58. Matchar DB, McCrory DC, Bennett CL. *Treatment considerations for persons with metastatic prostate cancer: survival versus out-of-pocket costs.* Urology 1997;49:218-24.
59. Max W, Rice DP, Sung H-Y, et al. *The economic burden of prostate cancer, California, 1998.* Cancer 2002;94:2906-13.
60. Maynard AK. *Developing the health care market.* Economic Journal 1991; 101: 1277-1286
61. McEwan AJ, Almyotte GA, McGowan DG, et al. *A retrospective analysis of the cost-effectiveness of treatment with Metastron (89Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone.* Nucl Med Commun 1994;15:499-504.
62. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators. *Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial.* Br J Urol 1997;79\_235.
63. Melmed GY, Kwan L, Reid K, Litwin MS. *Quality of life at the end of life: trends in patients with metastatic prostate cancer.* Urology 2002;59:103-109.
64. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, et al. *Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial.* J Natl Cancer Inst 1998;90:1537-44.
65. Moller S, Iversen P, Franzmann M-B. *Flutamide-induced liver failure.* J Hepatol 1990;10:346-9.
66. Mossey J, Shapiro E. *Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly.* AM J Public Health 1982;72:800-9
67. Moul JW, Esther TA, Bauer JJ. *Implementation of a web-based prostate cancer decision site.* Semin Urol Oncol 2000;18:241-4
68. Najman JM, Levine S. *Evaluating the impact of medical care and technologies on quality of life: a review and critique.* Soc Sci Med 1981;15F:107-15.
69. Neymark N, et al. *Cost-effectiveness of the adding of early hormonal therapy in locally advanced prostate cancer: results decisively determined by the cut-off time-point chosen for the analysis.* Eur J Cancer 2001;37:1768-74.
70. Nygard R, Norum J, Due J. *Goserelin (Zoladex) or orchiectomy in metastatic prostate cancer? A quality of life and cost-effectiveness analysis.* Anticancer Res 2001;21:781-8.
71. O'Brien B, Gafni A. *When do the "Dollars" make sense? Toward a conceptual framework for contingent valuation studies in health care.* Med Decis Making 1996;16:288-99.
72. Otnes B, et al. *The burden of prostate cancer from diagnosis until death.* Br J Urol 1995;76:587-94.
73. Penberthy L, Retchin SM, McDonald MK, et al. *Predictors of Medicare costs in elderly beneficiaries with breast, colorectal, lung, or prostate cancer.* Health Care Manag Sci. 1999;2:149-60.
74. Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, et al. *General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the Prostate Cancer Outcomes Study.* J Clin Oncol 2003;21:1147-54.
75. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. *Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients.* Lancet 1995;346:265-9.

76. Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials*. Lancet 2000;355:1491-8.
77. Riley GF, Potosky AL, Lubitz JD, Kessler LG. *Medicare payments from diagnosis to death for elderly cancer patients by stage at diagnosis*. Med Care 1995;33:828-41.
78. Robinson MRG, et al. *EORTC protocol 30653: orchiectomy versus Zoladex plus flutamide in the management of metastatic carcinoma of the prostate: interim statistical analysis of the side effect of treatment*. Cancer 1990;66:1022-4.
79. Rosendahl I et al. *Quality-adjusted survival (Q-TWiST) analysis of EORTC trial 30853: comparing goserelin acetate and flutamide with bilateral orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer*. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Prostate. 1999;38:100-9.
80. Rosenthal SA, Linstadt DE, Leibenhaut MH, et al. *Flutamide-associated liver toxicity during treatment with total androgen suppression and radiation therapy for prostate cancer*. Radiology 1996;199:451-5.
81. Ruchlin HS, Pellissier JM. *An economic overview of prostate carcinoma*. Cancer 2001;92:2796-810.
82. Samson DJ, Seidenfled J, Schmitt B, et al. *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma*. Cancer 2002;95:361-76.
83. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Sharifi R, et al. *Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy*. Urology 1998;52:82-88.
84. Schellhammer P, Patterson AL, Sharifi R, et al. *A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer*. Urology 1995;45:745-52.
85. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. *Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcomes of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy*. Urology 1996;47 (suppl 1A):54-60.
86. Schellhammer PF, Sharifi R, Block N A *controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression*. CASODEX Combination Study Group. Cancer 1996 15;78:2164-9.
87. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. *Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized multicenter trial*. Urology 1997;50:330-6.
88. Seidenfled J, Samson DJ, Hasselbach V, et al. *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst 2000;132:566-77.
89. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. *Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer*. Evid Rep Technol Assess (Summ). 1999 May;(4):i-x, 1-246, I1-36, passim
90. Selley S, Donovan J, Faulkner A et al. *Diagnosis, management and screening of early localized prostate cancer*. Health Technol Assess 1997;1(2).
91. Sieber PR, Keliier DL, Kahnoski RJ, et al. *Bone mineral density is maintained during bicalutamide ("Casodex") treatment*. Proc AM Soc Clin Oncol 2002;21:783°.
92. Singer PA, et al. *Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life*. J Clin Oncol 1991;9:328-34.
93. Soloway MS, Schellhammer P, Sharifi R. *A controlled trial of Casodex (bicalutamide) vs. flutamide, each in combination with luteinising hormone-releasing hormone analogue therapy in patients with advanced prostate cancer*. Casodex Combination Study Group. Eur Urol 1996;29 Suppl 2:105-9.
94. Sommers SD, Ramsey SD. *A review of quality of life evaluations in prostate cancer*. Pharmacoeconomics 1999;16:127-40.
95. Tangen C, Crawford ED, James Faulkner J. *Ten-year survival in patients with metastatic (M+) prostate cancer (CaP) analysis of Southwest Oncology group (SWOG) 8894*. ASCO 2002. Abstract 749
96. Taplin SH, et al. *Stage, age, comorbidity, and direct costs of colon, prostate, and breast cancer care*. J Natl Cancer Inst 1995;87:417-26.
97. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P. *A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer*. Eur Urol 1998;33:447-56.

### *Considerazioni cliniche ed economiche nel trattamento del cancro della prostata*

98. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E on behalf of the EUROPREVAL Working Group. *A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain*. Ann Oncol 2002;13:1128-39.
99. Wei JT, Montie JE. *Comparison of patients' and physicians' rating of urinary incontinence following radical prostatectomy*. Semin Urol Oncol 2000;18:76-80.
100. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo; WHO 2000.
101. Wysowski DK, Fourcroy JL. *Flutamide hepatotoxicity*. J Urol 1996;155:209-12.
102. Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P. *Geographic pathology of latent prostatic carcinoma*. Int J Cancer 1982;29:611-61.
103. Zocchetti C. *Alcuni determinanti della spesa sanitaria: l'esperienza della Regione Lombardia*, IgSanPubbl vol. LVIII. N°5 – settembre /ottobre, 2002
104. <http://www.ministerosalute.it/linksanita/sdo/dati/agggregati/interrogad.asp>
105. <http://hstat.nlm.nih.gov/hq/Hquest/db/local.epc.er.prost/screen/TocDisplay/s/57645/action/Toc>