Check for updates

GRHTA
ISSN 2284-2403

Global & Regional Health Technology Assessment 2015; 2 (1): 1-16
DOI: 10.5301/GRHTA.5000189
ORIGINAL ARTICLE

Open Access

Valutazione di costo-efficacia di ponatinib nella terapia della leucemia mieloide cronica in Italia

Carlo Lucioni[1], Sergio Iannazzo[2], Silvio Mazzi[1], Giorgia Saporiti[3], Silvia Chiroli[4]

[1] Health Publishing & Services, Milano - Italy
[2] SIHS Health Economics Consulting, Torino - Italy
[3] U.O. Oncoematologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Italy
[4] Pricing & Market Access Director Europe, ARIAD Pharmaceuticals Europe - Italy

Cost-effectiveness of ponatinib in chronic myeloid leukemia in Italy
An area-under-the-curve Markov model was designed to evaluate the cost-effectiveness of ponatinib as a third line treatment of Chronic Myeloid Leukemia-Chronic Phase (CML-CP) with reference to Italy. As for current guidelines, comparators were dasatinib, nilotinib, bosutinib, allogeneic stem cell transplantation (SCT), hydroxyurea. The economic perspective was the Italian National Health Service's (NHS), where costs for treatment drugs, monitoring and follow-up, adverse events, SCT procedure were considered on a lifetime span. Costs (mainly based on current tariffs in Italy) and benefits (QALYs) were discounted at a 3.5% annual rate. Ponatinib resulted dominant versus SCT. The lowest ICER was €13,090 (ponatinib vs hydroxyurea); the highest was €22,529 (ponatinib vs dasatinib). Sensitivity analysis – both deterministic (one way) and probabilistic – was focused on the comparison between ponatinib and dasatinib. The deterministic analysis showed that the most critical parameter in the model was ponatinib price, a 20% increase of which would imply a 63% increase in the base case ICER (from €22,529 to €36,871). In the cost-effectiveness plane, ponatinib consistently resulted more expensive but also more effective than dasatinib. Assuming as a threshold value the range indicated by the Health Economics Italian Association (€25,000-€40,000), the acceptability curve showed that ponatinib would be cost-effective with about a 50% probability when compared to the lower value (90% probability when compared with the higher). This analysis suggests that treating CML-CP with ponatinib provides a substantial clinical benefit as compared with current alternatives, with an incremental survival of 3-4 QALYs and at reasonable costs from the perspective of the Italian NHS. Sensitivity analysis confirmed the robustness of these results.

Keywords: Ponatinib, Cost-effectiveness, CML

Introduzione

La leucemia mieloide cronica (LMC): generalità

In ambito oncologico la leucemia mieloide cronica (LMC), generata dall'espansione clonale di cellule progenitrici emopoietiche in seguito all'acquisizione di una specifica aberrazione genica, rappresenta senza dubbio la malattia la cui patogenesi è meglio conosciuta a livello molecolare. Essa è stata anche la prima neoplasia umana nella quale una specifica anomalia del cariotipo è stata dimostrata essere alla base della trasformazione tumorale maligna nelle cellule leucemiche (1). Con un'incidenza di circa 1-2 casi ogni 100.000 abitanti per anno, un'età mediana alla diagnosi compresa fra i 45 e i 55 anni e una leggera prevalenza nel sesso maschile, rappresenta circa il 15% dei nuovi casi di leucemia nell'età adulta (2). L'esordio clinico della malattia, caratterizzato tipicamente da un marcato incremento numerico dei leucociti circolanti (>20.000/mcl) e da aumento volumetrico della milza, è spesso insidioso, con diagnosi occasionale in seguito a esami ematici di routine in circa la metà dei casi. La sintomatologia associata, quando presente, è nella maggior parte dei casi aspecifica, includendo malessere generalizzato, astenia, sudorazioni, calo ponderale e febbricola. Il segno clinico più frequente è la splenomegalia, che pur essendo di entità variabile può essere anche molto cospicua, associandosi pertanto a senso di ingombro addominale. Altri possibili segni clinici all'esordio, come disturbi del visus, emorragie retiniche, infarti splenici e priapismo, sono per lo più correlati alla leucostasi in presenza di iperleucocitosi (globuli bianchi >200.000/mcl). Oltre alla leucocitosi, gli esami di laboratorio alla diagnosi mostrano frequentemente trombocitosi, presenza di precursori mieloidi circolanti (in particolare mielociti e metamielociti, raramente promielociti e mieloblasti), basofilia, iperuricemia e incremento delle lattico deidrogenasi (LDH). A livello midollare la LMC si caratterizza per marcato aumento della cellularità, in particolare a carico della serie granulocitaria, con conseguente cospicuo incremento del rapporto fra cellule mieloidi ed eritroidi. La storia

Accepted: December 19, 2014
Published online: January 27, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:
Carlo Lucioni
Health Publishing & Services Srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
clucioni@aboutpharma.com

© 2015 The Authors. This article is published by Wichtig Publishing and licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at www.wichtig.com/permissions.

NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

naturale della malattia è contraddistinta dall'evoluzione della cosiddetta "fase cronica", di durata variabile (mediamente dai 3 ai 5 anni), verso una fase di leucemia acuta terminale, denominata "crisi blastica", spesso attraverso una fase intermedia di breve durata denominata "fase accelerata", cui corrispondono diversi segni di laboratorio e diversa sintomatologia clinica. Al momento della diagnosi circa l'85% dei pazienti si presenta in fase cronica, mentre nel restante 15% è già evidente una fase di malattia più avanzata. Dal punto di vista prognostico alcune variabili clinico-ematologiche alla diagnosi permettono di stratificare i pazienti in base al rischio di progressione della malattia nel tempo. A questo scopo il modello prognostico più utilizzato è tuttora rappresentato dall'indice di Sokal, che prevede tre classi di rischio ed è basato sull'età, il grado di splenomegalia, il numero delle piastrine e la percentuale di blasti circolanti.

Biologia molecolare

Segno caratteristico della LMC è la presenza in tutte le cellule del sangue di uno specifico marker citogenetico, identificato per la prima volta nel 1960 a Filadelfia (USA) e pertanto denominato "cromosoma Philadelphia (Ph)" (1). Esso è il risultato di una traslocazione bilanciata, t(9;22)(q34;q11), tra il braccio lungo del cromosoma 9 e il braccio lungo del cromosoma 22. Per effetto di questa traslocazione si genera la giustapposizione del protooncogene ABL (Abelson) al gene BCR (*Breakpoint Cluster Region*), che dà origine al gene di fusione BCR/ABL. Il gene ABL codifica normalmente per una proteina non recettoriale della famiglia della tirosin-chinasi (TK) che si associa a proteine recettoriali transmembrana, permettendo la trasduzione del segnale e regolando la crescita e la proliferazione cellulare (3). Il gene chimerico BCR/ABL si associa a disregolazione dell'attività tirosin-chinasica della proteina che, mantenendosi in uno stato costitutivamente attivato, genera una proliferazione e una differenziazione cellulare incontrollata associata a inibizione dell'apoptosi e dell'adesione delle cellule staminali emopoietiche allo stroma midollare (3).

Terapia

Per quanto riguarda la terapia, la LMC è stata tra le prime neoplasie maligne nelle quali l'utilizzo di un agente biologico immunomodulante (interferone, IFN) si è dimostrato in grado di sopprimere il clone neoplastico, modificare il decorso naturale della malattia e prolungare la sopravvivenza (4). Fino alla fine del secolo scorso la terapia della fase cronica era infatti fondata sulla chemioterapia citoriduttiva a basso dosaggio associata allo stesso IFN (5). Questo approccio terapeutico, nei fatti, era in grado di indurre una temporanea risposta citogenetica, ossia una riduzione percentuale della presenza di cellule con il cromosoma Ph, con una scomparsa dell'anomalia cromosomica in una minoranza di pazienti (risposta citogenetica completa) (5). Nonostante ciò, l'unico trattamento potenzialmente in grado di eradicare il clone leucemico in maniera definitiva portando a guarigione era rappresentato dal trapianto allogenico di midollo osseo che, pertanto, in presenza di un donatore HLA-compatibile familiare o volontario non familiare (da Registro internazionale dei donatori), veniva inserito nell'iter terapeutico dei pazienti giovani (età <60 anni). Tale strategia terapeutica, tuttavia, si associava a rischi di mortalità molto elevati (fino al 40%, in caso di donatore non familiare) e a rischi di morbidità correlati a possibili gravi complicanze immunologiche (*graft-versus-host disease*) acute e croniche, con conseguente notevole impatto sulla qualità e sull'attesa di vita del paziente (5). Successivamente le conoscenze sempre più approfondite sui meccanismi molecolari sottesi al processo leucemogenico hanno portato allo sviluppo dei farmaci cosiddetti "target", ossia piccole molecole in grado di inibire selettivamente alcune proteine ad azione tirosin-chinasica, tra cui Bcr/Abl e altre proteine coinvolte nella via molecolare responsabile della proliferazione cellulare incontrollata. Tale nuovo approccio terapeutico, basato sulla somministrazione orale quotidiana e continuativa di farmaci inibitori di tirosin-chinasi (TKI) disponibili in formulazioni orali, ha letteralmente rivoluzionato l'approccio terapeutico e il decorso naturale della malattia: impedendo la progressione dalla fase cronica in maniera potenzialmente indefinita nella grande maggioranza dei pazienti, i farmaci TKI hanno portato a un considerevole prolungamento della prognosi dei pazienti con LMC, che da una mediana di 5-7 anni della fine degli anni '90, viene attualmente proiettata fin oltre i 25 anni dalla diagnosi. Conseguentemente, la LMC, che precedentemente all'era dei farmaci TKI rappresentava la principale indicazione al trapianto allogenico di midollo osseo, prevede oggi l'utilizzo di tale strategia terapeutica unicamente nei pazienti molto giovani in fase molto avanzata di malattia o in presenza di comprovato fallimento terapeutico dopo terapia con diverse linee di TKI, talora correlato alla presenza di meccanismi farmacologici di resistenza. Il primo farmaco della classe TKI approvato dalla *Food and Drug Administration* per il trattamento della LMC in fase cronica è imatinib mesilato (IM), il cui meccanismo d'azione è dovuto alla sua capacità di legarsi con la conformazione chiusa e inattiva di Bcr/Abl, incapace di legare l'ATP, con conseguente blocco della fosforilazione delle proteine coinvolte nella trasduzione del segnale. Il primo studio randomizzato internazionale denominato IRIS, nel quale la terapia con imatinib alla dose di 400 mg al giorno veniva confrontata con la classica associazione di IFN e citarabina a basse dosi somministrata sottocute, viene tuttora considerato lo studio di riferimento per i farmaci TKI nella LMC (6). In questo studio, infatti, dopo un follow-up mediano di soli 19 mesi le differenze, in termini di efficacia del trattamento con IM, sia per quanto riguarda la maggiore percentuale di risposte citogenetiche complete (74% *vs* 9%) che per quanto riguarda la minore percentuale di pazienti con progressione di malattia (1% *vs* 7%), sono risultate eccezionali (6). Una successiva analisi dello studio IRIS condotta dopo un follow-up di 8 anni ha da una parte confermato la lunga durata della risposta alla terapia con IM, con una stima di sopravvivenza libera da eventi pari all'81% e una sopravvivenza globale del 93% (considerando solo le morti correlate alla progressione di malattia) (7), e dall'altra ha messo in evidenza una significativa proporzione di pazienti arruolati nello studio che avevano dovuto abbandonare la terapia con IM per intolleranza o resistenza (solo il 55% dei pazienti era ancora in trattamento con IM) (7). Uno dei principali meccanismi di resistenza all'IM è l'occorrenza di mutazioni geniche

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

puntiformi a carico del dominio chinasico di Bcr/Abl con conseguente alterazione della proteina, che diviene così insensibile al legame con il farmaco e al conseguente effetto inibitorio sull'attività tirosin-chinasica. Alcune di queste mutazioni conferiscono una resistenza relativa, eventualmente superabile con l'incremento del dosaggio di IM, mentre altre conferiscono resistenza assoluta. Tra queste, in particolare nelle fasi più avanzate di malattia, è frequente la mutazione T315I, identificata per la prima volta già nel 2001 dal gruppo di Sawyers (8). Negli anni successivi è stato portato avanti lo sviluppo di farmaci TKI di seconda generazione, dasatinib, nilotinib e bosutinib, tutti mostratisi capaci di indurre risposte ematologiche e citogenetiche nei pazienti che avevano fallito la terapia con IM. Il farmaco dasatinib, che *in vitro* appare essere 350 volte più potente di IM, è considerato un "doppio inibitore" in quanto, oltre a Bcr/Abl, è in grado di inibire anche la famiglia delle chinasi Src, che sono coinvolte nel *pathway* di trasduzione del segnale proliferativo incontrollato. Lo studio randomizzato denominato DASISION, nel quale la terapia con dasatinib 100 mg/die è stata messa a confronto con IM 400 mg/die in 519 pazienti con LMC di nuova diagnosi ha mostrato una significativa superiorità di dasatinib in termini di risposta citogenetica completa (77% *vs* 66%, p = 0,007) e molecolare maggiore a 12 mesi (46% *vs* 28%, p<0,0001) (9). La maggiore efficacia di dasatinib per quanto riguarda la rapidità e la profondità delle risposte citogenetiche e molecolari è stata confermata in un'analisi successiva dopo 3 anni di follow-up (10). Il farmaco nilotinib, analogo strutturale dell'IM, rispetto a quest'ultimo ha mostrato *in vitro* un'affinità per il sito di legame dell'ATP di Bcr/Abl 50 volte superiore (11). Anche per questo TKI è stato condotto uno studio randomizzato internazionale (studio ENESTnd) di comparazione con IM (nilotinib 300 e 400 mg due volte/die *vs* IM 400 mg/die) in 846 pazienti con LMC di nuova diagnosi, avendo come *endpoint* primario il raggiungimento di una risposta molecolare maggiore (MMR) (12). I risultati di questo studio hanno confermato la superiorità di nilotinib a entrambi i dosaggi testati rispetto a IM, con una percentuale di MMR rispettivamente pari a 44%, 43% e 22% (p<0,001), associata a una minore percentuale di progressione dalla fase cronica alle fasi più avanzate di malattia (12). Anche in questo caso una successiva analisi condotta dopo 3 anni di follow-up ha confermato il raggiungimento di risposte molecolari più rapide e profonde nei pazienti trattati con entrambi i dosaggi di nilotinib rispetto a quelli trattati con IM (13). Alla luce di questi studi clinici, sia dasatinib che nilotinib sono stati registrati per la prima linea di trattamento della LMC, e le attuali linee guida europee dell'*European Leukemia Net* danno una raccomandazione di pari livello per l'uso di IM, dasatinib o nilotinib (14). L'ultimo nato tra i farmaci TKI di seconda generazione è bosutinib, anch'esso nettamente più potente di IM sulle linee cellulari di LMC e capace di una doppia attività inibitoria (Scr/Abl, oltre a Bcr/Abl). Bosutinib è stato inizialmente studiato in 288 pazienti, di cui più di due terzi avevano malattia resistente a IM mentre i restanti si erano mostrati intolleranti a IM (15). L'ottenimento di una risposta citogenetica maggiore a 6 mesi, che rappresentava l'*endpoint* primario di questo studio, è stato documentato nel 31% dei pazienti arruolati, mentre globalmente il 41% dei pazienti ha raggiunto una risposta citogenetica completa successivamente (15). Bosutinib si è mostrato efficace nella maggior parte dei pazienti con mutazioni puntiformi in grado di conferire resistenza all'IM, tranne che nei pazienti con mutazione T315I (16). In un successivo studio di fase III (BELA *Trial*) 502 pazienti con LMC di nuova diagnosi sono stati randomizzati a essere trattati con bosutinib 500 mg al giorno o imatinib 400 mg al giorno (17). La risposta citogenetica completa (CCR) a 12 mesi (*endpoint* primario) in questo studio non era stata significativamente diversa (bosutinib 70% *vs* imatinib 68%); tuttavia la MMR a 12 mesi era risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con bosutinib (41% *vs* 27%, p<0,001) con un tempo per l'ottenimento della CCR e della MMR significativamente inferiore (p <0,001 per entrambe le risposte) (17). Tali risultati sono stati recentemente confermati anche alla successiva analisi condotta dopo 24 mesi di follow-up dal completamento dell'arruolamento (18).

Per quanto riguarda la terza linea di trattamento, ossia dopo fallimento della terapia con IM e con uno dei farmaci appartenenti alla seconda generazione di farmaci TKI, sono state riportate possibili buone risposte, anche se generalmente di breve durata (con l'eccezione di alcuni pazienti che avevano ricevuto tale trattamento ancora in fase cronica) (19). Uno studio di fase II condotto su 60 pazienti con LMC (39 in fase cronica e 21 in fase accelerata) trattati con nilotinib dopo fallimento sia di imatinib che di dasatinib ha dimostrato nella fase cronica di malattia un 79% di risposte ematologiche complete con un 43% di CCR (20). Un altro studio condotto su 26 pazienti con LMC in fase cronica trattati con un TKI di seconda generazione dopo fallimento di due precedenti linee di trattamento con TKI aveva mostrato una maggiore probabilità di CCR e di sopravvivenza globale nei pazienti che avevano ottenuto una risposta citogenetica a 3 mesi dall'inizio del trattamento rispetto a coloro nei quali tale risposta non era stata ottenuta (21).

Per quanto riguarda la terza generazione dei TKI, essa è essenzialmente rappresentata dal farmaco ponatinib. Con una potenza farmacologica considerata 500 volte superiore a quella dell'IM per quanto riguarda la capacità di inibire l'attività chinasica di Bcr/Abl (22), ponatinib è il primo TKI per il quale sia stata dimostrata efficacia anche in presenza della mutazione T315I (23). Nello studio clinico che ha portato alla sua approvazione (studio PACE), 449 pazienti con LMC o leucemia acuta linfoblastica Ph-positiva resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib o portatori della mutazione T315I sono stati trattati con ponatinib alla dose di 45 mg/die. Tra i 267 pazienti con LMC arruolati nello studio in fase cronica, il 56% ha raggiunto una risposta citogenetica maggiore dopo 12 mesi di terapia (18). Tra questi pazienti, 45 erano portatori della mutazione T315I. Globalmente in questo studio le risposte sono state migliori nei pazienti che avevano ricevuto un numero inferiore di precedenti trattamenti con TKI (24). Per quanto riguarda il ruolo del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche nella LMC, esso è attualmente considerato un'opzione terapeutica indicata nelle fasi avanzate di LMC e nei pazienti non responsivi ai farmaci TKI di seconda generazione, tenendo tuttavia presente che il trapianto nei pazienti con LMC in crisi blastica si associa a un elevato tasso di recidive post-trapianto (25). Per tale ragione, gli studi che hanno incluso l'utilizzo di farmaci TKI sia precedentemente

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

che successivamente al trapianto allogenico hanno finora riportato risultati molto incoraggianti (25).

I farmaci TKI di seconda e terza generazione non sono ancora stati messi a confronto diretto fra loro, e per tale ragione le scelte sul loro utilizzo nel singolo paziente devono essere fatte sulla base di una serie di variabili clinico-anamnestiche che includono gli eventuali trattamenti precedenti, eventuali comorbidità, il profilo di tossicità farmacologica dei vari TKI, il grado di *compliance* e l'eventuale presenza di mutazioni del dominio chinasico. In questo contesto ponatinib deve essere considerato il farmaco di scelta per ogni paziente con LMC in fase cronica, accelerata o blastica che sviluppi la mutazione T315I o nei pazienti con LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib per i quali il successivo trattamento con IM non sia clinicamente appropriato (26).

Materiali e Metodi

Per l'analisi di costo-utilità di ponatinib *vs* altri trattamenti è stato messo a punto un modello decisionale, qui di seguito descritto.

Anticipando a grandi linee, saranno anzitutto presentate le caratteristiche generali e la struttura di calcolo (basata sugli stati della malattia) del modello.

Dopo di che, la parte successiva sarà rivolta ai principali problemi di parametrizzazione, cioè a come sono quantificate le diverse grandezze (sopravvivenza, qualità della vita/utilità, risorse sanitarie e costi) da cui derivano i costi e i benefici delle diverse alternative di trattamento.

Criteri e caratteristiche generali del modello

La prospettiva economica della valutazione è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano. Ne consegue che i costi presi in considerazione sono solo i costi sanitari diretti.

Coerentemente con lo studio registrativo di ponatinib (studio PACE) (24), si assume che l'età iniziale dei pazienti sia di 60 anni (valore mediano) e i maschi siano il 47% e che tutti i trattamenti abbiano inizio dopo il fallimento di almeno un TKI di seconda generazione.

In conformità con l'intervallo raccomandato nelle linee guida per il monitoraggio della risposta al trattamento (14), il modello impiega cicli di 3 mesi sui quali si definisce la collocazione in un determinato stato e si calcolano i costi e gli esiti [in termini di anni di vita ponderati per la qualità (*quality-adjusted life-year*, QALY) – l'impiego dei QALY come unità di misura dei benefici clinici di un trattamento caratterizza la metodologia di valutazione economica detta "analisi di costo-utilità" (27)] per l'orizzonte temporale di tutta la vita (con un massimo di 40 anni). Costi ed esiti sono attualizzati sulla base di un tasso di sconto equivalente al 3,5% annuo.

La scelta dei trattamenti di confronto considerati nella presente analisi fa riferimento ai percorsi terapeutici descritti nelle linee guida (14). Essi sono:

- dasatinib
- nilotinib
- bosutinib
- idrossicarbamide
- trapianto allogenico di cellule staminali (TCS).

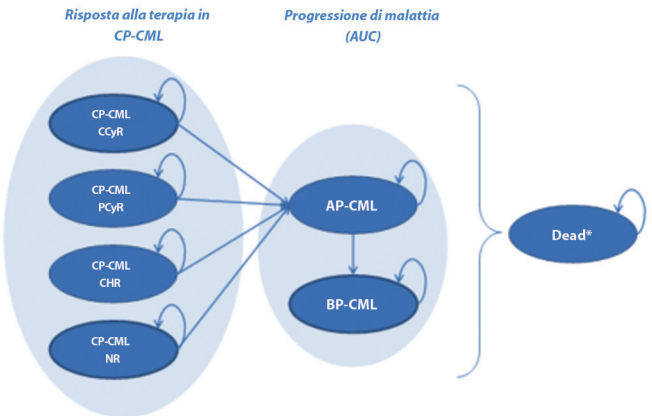

Fig. 1 - Rappresentazione schematica complessiva del modello. CP-CML = Chronic Phase – Chronic Myeloid Leukemia (Leucemia mieloide cronica - fase cronica); AP-CML = Accelerated Phase – Chronic Myeloid Leukemia (Leucemia mieloide cronica – fase accelerata); BP-CML = Blastic Phase – Chronic Myeloid Leukemia (Leucemia mieloide cronica – fase blastica); AUC = Area Under the Curve (area sotto la curva); CCyR = Complete Cytogenetic Response (risposta citogenetica completa); PCyR = Partial Cytogenetic Response (risposta citogenetica parziale); CHR = Complete Hematologic Response (risposta ematologica completa); NR = nessuna risposta. *Morte da qualunque stato.

Struttura del modello

Uno sguardo d'insieme

La struttura combina un modello convenzionale di transizione di stato (Markov) con un modello di sopravvivenza con partizioni (*Area-Under-the-Curve*, AUC). Le metodologie sono fondamentalmente analoghe per entrambi (di seguito chiamati sottomodelli), nel senso che la transizione dei pazienti da uno stato di salute all'altro e i costi e i benefici vengono calcolati sulla base della percentuale della coorte di pazienti in ciascuno stato di salute in un determinato momento.

Complessivamente, la struttura è disegnata sui tre stati della malattia: leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica (FC), in fase accelerata (FA) e in fase blastica (FB), e include uno stato assorbente "decesso". Lo stato LMC-FC comprende ulteriori partizioni in base alla risposta alla terapia. La Figura 1 mostra una rappresentazione schematica complessiva del modello. Le frecce rappresentano le possibili transizioni tra gli stati di salute; i pazienti possono passare allo stato "decesso" da qualunque stato di salute. I pazienti possono morire per LMC o per altre cause.

Il sottomodello di Markov utilizzato per modellizzare la progressione della malattia nella LMC-FC si articola in cinque stati, vale a dire lo stato di decesso e quattro stati definiti dalla risposta alla terapia iniziale nella LMC-FC: CCyR per i pazienti che ottengono una CCyR (*Complete Cytogenetic Response*, risposta citogenetica completa); PCyR (*Partial Cytogenetic Response*, risposta citogenetica parziale) e CHR (*Complete Hematologic Response*, risposta ematologica completa), analogamente; e NR (*No Response*, nessuna risposta) per coloro che non rispondono alla terapia. Costi e probabilità di progressione dalla LMC-FC alle fasi avanzate variano in base a tali risposte.

Il sottomodello AUC si articola in tre stati, corrispondenti rispettivamente alla LMC-FA, alla LMC-FB e al decesso. Le

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

probabilità di progressione e morte specifiche per ciclo nel sottomodello AUC si basano sul valore tempo-dipendente derivato dalla curva di sopravvivenza con partizioni.

Fondamentalmente, la presente valutazione economica è focalizzata sulla costo efficacia di ponatinib nella fase cronica: tutti i pazienti entrano nel modello quando ancora si trovano in tale fase. La progressione della malattia della fase cronica alla fase accelerata dipende dal livello di risposta al trattamento ricevuto. Questo schema riflette l'obiettivo della terapia farmacologica della LMC, che consiste nel mantenere il più a lungo possibile il paziente nella fase cronica, in quanto la progressione alla fase accelerata rende assai meno probabile l'adozione di terapie efficaci e, inoltre, aumenta molto i costi di gestione del paziente. L'inclusione, nella valutazione, della fase avanzata (col ricorso al sottomodello AUC) permette di prolungare al *lifetime* il follow-up del trattamento iniziato nella fase cronica nonché di rappresentare i costi in cui si incorre dopo la progressione della malattia.

Il sottomodello markoviano per la fase cronica

Passando a una descrizione più analitica (cioè focalizzata su ciascuno dei due sottomodelli), è utile sottolineare che la decisione clinica che interessa nel sottomodello markoviano è la scelta del trattamento per la LMC-FC. Tutti i pazienti vengono classificati in base alla risposta alla terapia (facendo, per questo, riferimento alla documentazione clinica di quest'ultima). Poi, nel corso di un determinato ciclo, i pazienti possono rimanere nello stato di salute LMC-FC corrispondente alla categoria della risposta, possono morire o possono passare nel sottomodello della malattia avanzata. Nel sottomodello markoviano, dopo essere stato classificato in base alla risposta, il paziente non può passare a una categoria di risposta differente.

Il tasso di progressione da LMC-FC a LMC-FA è stato modellizzato attraverso una relazione indiretta (vedasi oltre) basata sull'entità della risposta citogenetica, con un rischio differenziato per i pazienti che ottenevano una CCyR, una PCyR, una CHR o nessuna risposta.

Si è presupposto (sulla base di *expert opinion*) che durante la permanenza dei pazienti nello stato LMC-FC non vi fosse mortalità in eccesso specifica per trattamento o malattia. Dunque in questo sottomodello la probabilità di morte è equivalente per tutti i trattamenti e rispecchia i tassi di mortalità della popolazione generale. Questo non significa che LMC non possa causare la morte dei pazienti, ma piuttosto che l'effetto della patologia sulla mortalità è tenuto in considerazione in modo indiretto tramite la progressione della malattia.

Il sottomodello AUC per le fasi avanzate

I pazienti entrano nello stato LMC-FA dopo la progressione dalla LMC-FC. Durante i successivi cicli del modello, i pazienti possono rimanere in LMC-FA, progredire alla LMC-FB (dove rimangono fino al decesso) o passare direttamente al decesso.

Le funzioni della sopravvivenza adottate permettono una stima diretta dei due *endpoints* che determinano il tasso di transizione (ovvero i tempi di permanenza) da uno stato di salute all'altro: PFS (*progression free survival*, sopravvivenza libera da progressione), vale a dire la probabilità di rimanere nello stato LMC-FA, e OS (*overall survival*, sopravvivenza globale). La percentuale della coorte che occupa lo stato LMC-FB è costituita dalla differenza tra la percentuale in vita e la percentuale libera da progressione.

Si presuppone che una percentuale dei pazienti che entrano nel modello LMC-FA/LMC-FB venga sottoposta a trapianto allogenico di cellule staminali (TCS) e che la restante parte assuma terapie farmacologiche. Peraltro, in mancanza di prove che dimostrino che il TCS negli stadi avanzati della LMC modifichi la OS attesa – la sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a TCS negli stadi avanzati della LMC è limitata (47% dei pazienti in LMC-FA e 16% dei pazienti in LMC-FB trapiantati tra il 2000 e il 2003 sopravvissuti a 2 anni) (28); inoltre, poiché recentemente sono emerse prove che i pazienti che scelgono un TKI anziché il TCS per motivi economici hanno esiti simili in termini di sopravvivenza (29), non si è provveduto a modificare le funzioni incorporate per tenere conto delle diverse opzioni terapeutiche.

Il trapianto allogenico di cellule staminali

L'inclusione di un'opzione terapeutica non farmacologica (il trapianto allogenico di cellule staminali, TCS) comporta il fatto che per questo intervento non si possa ricorrere alla struttura del modello utilizzato per i trattamenti farmacologici. Di conseguenza, per il TCS si distinguono tre stati di salute (pazienti vivi e in remissione, vivi e recidivati, deceduti), si utilizzano funzioni per la stima della sopravvivenza (OS e PFS), e la percentuale dei pazienti vivi recidivati è derivata come percentuale residuale.

Tutti gli individui nel braccio del TCS maturano il costo della procedura e i costi del relativo follow-up durante il primo ciclo del modello; per la quota dei pazienti che recidivano si è stimato, basandosi sulla consultazione di un panel di esperti, che il paziente torni a ricevere un TKI, secondo la prassi clinica in Italia.

Parametrizzazione del modello

Come più sopra accennato, questa parte espone sinteticamente le metodologie di quantificazione dei parametri clinici (di sopravvivenza e di qualità della vita legata alla malattia) ed economici (risorse sanitarie e loro costi unitari) inseriti nel modello.

La sopravvivenza

Verranno considerate separatamente la sopravvivenza relativa alla fase cronica (LMC-FC) e, successivamente, quella nelle fasi avanzate (LMC-FA e FB).

La sopravvivenza nella fase cronica

Delle due accezioni di sopravvivenza, la metodologia più complessa riguarda la PFS. Seguirà la parte relativa all'OS.

La PFS nella fase cronica

Per stimare il tempo di permanenza del paziente nella fase cronica (prima, cioè, dell'eventuale passaggio alle fasi avanzate), si sono effettuati i seguenti passaggi.

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA I - Migliore risposta a 12 mesi dopo 2 precedenti TKI (frequenze %)

	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
CCyR	62,6	24,8	26,9	24,1
PCyR	6,6	8,0	8,0	8,3
CHR	28,6	36,0	36,0	32,4
NR	2,2	31,2	29,1	35,2
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0

CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; NR = nessuna risposta; PCyR = risposta citogenetica parziale; TKI = inibitore della tirosin-chinasi.

1) Gli esiti terapeutici individuali sono stati definiti con riferimento alla migliore risposta ottenuta nei primi 12 mesi di terapia (in ordine di preferibilità: CCyR > PCyR > CHR > NR). Ciò significa che un paziente che ha ottenuto una CHR seguita da una PCyR viene incluso solamente nella categoria delle PCyR. Poiché i tassi di risposta (vedi passaggio successivo) vengono utilizzati per assegnare gli esiti della LMC-FC a lungo termine, è necessario che le categorie di risposta siano reciprocamente esclusive, da cui l'esigenza della migliore risposta in un determinato momento (vale a dire, una risposta cumulativa). I pazienti che non hanno raggiunto una CCyT, una PCyR o una CHR in 12 mesi sono considerati *non responders*. La tipologia di risposte qui adottata si motiva con la generale disponibilità dei relativi dati per tutti i trattamenti posti a confronto.
2) Relativamente a ciascun TKI, dalle fonti cliniche disponibili sono stati ricavati i tassi di risposta, cioè le frequenze (numero di pazienti) nelle diverse categorie (Tab. I).
Per ponatinib è stato possibile elaborare i dati a livello di paziente dello studio PACE (24). Per dasatinib e nilotinib i dati sono stati tratti principalmente da uno studio di Garg et al. (19); altre fonti utilizzate sono lo studio di Quintas-Cardama (30), uno studio riportato da Giles et al. (20) e un altro riportato da Nicolini et al. (31); nel corso del lavoro, si sono rese necessarie alcune ipotesi e stime. I tassi di risposta per bosutinib sono tratti dallo studio di Khoury et al. (16). In assenza di dati adeguati, si è assunto che il 50% di pazienti trattati con idrossicarbamide avesse ottenuto, a 12 mesi, una risposta minima al trattamento (equivalente a una CHR) e che il resto non avesse ottenuto alcuna risposta.
3) A ciascuna categoria di risposta (indipendentemente dall'opzione terapeutica) è stata associata la durata della sopravvivenza libera da progressione, stratificata per successive scadenze temporali (semestrali, fino a 48 mesi) con le relative frequenze (Tab. II). I dati di questo abbinamento sono riportati nella documentazione preparata dal *Southampton Health Technology Assessment Centre* per il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) britannico (32) per la valutazione di dasatinib, che è stata complessivamente accettata dall'*Evidence Review Group* (33-35). Anche se i dati della Tabella II sono stati estrapolati da uno studio post-imatinib, nel nostro studio – in assenza di altre fonti affidabili – la correlazione tra tipo di risposta e prognosi è stata trasferita ai pazienti trattati precedentemente con TKI di seconda generazione (ipotizzando, cioè, che tale correlazione fosse indipendente dalla linea di trattamento).
4) Le frequenze della Tabella II sono infine state interpolate, per poter essere impiegate come funzioni di sopravvivenza a livello dei cicli trimestrali del modello, su tutto l'arco temporale al fine di quantificare le probabilità di transizione alla fase accelerata di un paziente trattato con un dato TKI e che, con una certa probabilità, è rientrato in una data categoria di risposta. In questo, come negli altri casi che si incontreranno qui di seguito, le funzioni interpolanti dei dati di sopravvivenza sono state scelte tra quelle standard in questo campo. Quelle più frequentemente adottate sono state (a seconda del loro adattamento alla singola, specifica serie) l'esponenziale o la log-logistica o la funzione di Weibull.

TABELLA II - Percentuali di sopravvivenza libera da progressione per ciascun tipo di risposta nella LMC-FC (32)

Mese	NR (%)	CHR (%)	PCyR (%)	CCyR (%)
0	100,0	100,0	100,0	100,0
6	30,0	94,9	100,0	100,0
12	30,0	84,1	94,4	98,2
18	30,0	77,7	83,3	98,2
24	30,0	63,6	83,3	94,2
30	30,0	55,9	83,3	94,2
36	30,0	38,7	77,8	94,2
42	25,8	25,8	71,3	94,2
48	24,1	25,8	59,4	94,2

CCyR = risposta citogenetica completa; CHR = risposta ematologica completa; LMC-FC = leucemia mieloide cronica-fase cronica; NR = nessuna risposta; PCyR = risposta citogenetica parziale.

L'OS nella fase cronica

Circa la mortalità nella fase FC, si presuppone che i pazienti in questo stato di salute abbiano un rischio di morte di base equivalente a quello di qualsiasi individuo della popolazione generale nello stesso gruppo di età e dello stesso genere. La distribuzione dell'età e del genere è modellizzata sulla base delle caratteristiche dei pazienti con LMC-FC nello studio PACE (24) e dei dati statistici nazionali (36).

La durata del trattamento

Per cogliere la tempificazione differenziale tra l'interruzione del trattamento dei pazienti e la loro progressione alla LMC-FA, e quindi effettuare una stima accurata dei costi di trattamento, per quanto riguarda ponatinib è stata condotta un'analisi della durata del trattamento utilizzando i dati dello

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

studio PACE (24). Per un migliore allineamento del modello, sono state fatte analisi separate per ciascuna delle categorie di migliore risposta. La durata del trattamento è stata modellizzata con una funzione scelta in una rosa di sei alternative (salvo che nella categoria dei *non responders*, dove è stato adottato un approccio semplificato).

Per quanto riguarda i trattamenti di confronto, è stata utilizzata la letteratura già indicata per la stima della PFS.

La sopravvivenza nelle fasi avanzate

La stima dei tempi di PFS e OS in ciascuno dei due stati (FA e FB) è stata effettuata ipotizzando l'indipendenza dal trattamento e seguendo l'approccio di modellizzazione della sopravvivenza con partizioni. A questo proposito, si è fatto ricorso – interpolandoli – ai diagrammi di Kaplan-Meier per PFS e OS riportati nella pubblicazione di Palandri et al. (37), che riporta il follow-up a 7 anni di 111 pazienti con LMC-FA arruolati in uno studio prospettico di fase II sul trattamento con imatinib.

La morte da altre cause non è stata modellizzata in nessuno dei due stati: essa è stata ricompresa nella curva dell'OS.

La sopravvivenza nel TCS

Sono stati interpolati i dati di Kaplan-Meier dell'OS dopo TCS, pubblicati da Radich et al. (38).

Un procedimento analogo è stato intrapreso per quanto riguarda la PFS, interpolando i dati riportati in uno studio pubblicato (39). Dal momento che le fonti utilizzate per i dati sulla sopravvivenza globale e per quella libera da recidiva erano diverse, sarebbe stato tecnicamente possibile che il numero previsto di pazienti in remissione fosse superiore al numero previsto di pazienti vivi; è stato così necessario introdurre una "correzione" che fissasse a zero la percentuale dei pazienti recidivati qualora si verificasse tale eventualità.

La qualità della vita (espressa in termini di utilità)

Durante ciascun ciclo, il modello genera un valore di utilità per la popolazione generale sulla base dei dati relativi all'Italia riportati da Szende et al. (40). Poiché tali dati sono aggregati per fasce di età decennali, per generare i valori intervallari si utilizza l'interpolazione lineare.

Ai valori così generati, per modellizzare l'impatto della LMC vengono applicati decrementi dell'utilità specifici per la fase della malattia (Tab. III). Per le analisi del caso base essi sono derivati dal lavoro di Szabo et al. (41), che riporta valori di utilità per tutti gli stati pertinenti, vale a dire LMC-FC/FA/FB, con una stratificazione in base alla risposta (presente/assente); per i pazienti che sviluppano un evento avverso (EA) viene invece riportata una sola utilità, senza distinzione di risposta. Ai fini dell'assegnazione delle utilità, nel modello sono definiti *responders* coloro che hanno ottenuto una CCyR. Nelle analisi di sensibilità si è fatto riferimento ad altri due studi – Reed et al. (42) e Dalziel et al. (43) – che peraltro non distinguono per risposta.

Per quanto riguarda il TCS, ai pazienti in remissione sono applicati due diversi decrementi di utilità, a seconda che i pazienti si trovino nei primi due cicli dopo l'intervento (44) o in quelli successivi (valore derivato da (32)). Per i pazienti recidivati è stato stimato un solo valore correttivo, partendo da due pubblicazioni (45, 46).

TABELLA III - Decrementi delle utilità utilizzati nel modello economico

Stato di salute	Szabo et al. (41)	Reed et al. (42)	Dalziel et al. (43)
Responder LMC-FC	-0,000	-0,000	-0,000
Non-responder LMC-FC	-0,180	-0,000	-0,000
LMC-FA	-0,328	-0,259	-0,125
LMC-FB	-0,568	-0,259	-0,330
Evento avverso	-0,390	-0,038	-0,038

FA = fase accelerata; FB = fase blastica; FC = fase cronica; LMC = leucemia mieloide cronica.

TABELLA IV - Dosi giornaliere utilizzate

Farmaco	Dose giornaliera	Note/Fonte
Ponatinib	45 mg	Secondo RCP (47)
Dasatinib	100 mg	Secondo RCP (48)
Nilotinib	800 mg	Secondo RCP (49)
Bosutinib	500 mg	Khoury et al. (16)
Idrossicarbamide	2.000 mg	Ipotesi, in linea con (32)

RCP = Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

L'uso delle risorse

Le risorse sanitarie che il modello prende in considerazione per il calcolo del costo complessivo per paziente sono quelle per: la terapia farmacologica, il monitoraggio e il follow-up, il TCS, gli EA, il fine vita.

Le quantità fisiche

I parametri associati alle risorse riguardano le quantità (su base unitaria) consumate e i costi unitari per la loro valorizzazione. Nei paragrafi che immediatamente seguono sono trattate le prime, per poi passare ai costi.

Quantità di risorse per la terapia farmacologica

La Tabella IV presenta le dosi giornaliere di farmaco utilizzate nel modello secondo le varie alternative.

Quantità di risorse per il monitoraggio e il follow-up

L'uso delle risorse associate al monitoraggio e al follow-up è modellizzato come funzione 1) della malattia e 2) della risposta alla terapia (CCyR sì/no, coerentemente col criterio adottato per parametrizzare l'utilità dei pazienti).

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA V - Quantità di risorse (per ciclo) per il monitoraggio e follow-up

Risorsa	LMC-FC (CCyR)	LMC-FC (senza CCyR)	LMC-FA/FB (CCyR)	LMC-FA/FB (senza CCyR)
Visite ambulatoriali				
Condotte dall'infermiere	0,5	1,5	1,1	1,5
Condotte dall'ematologo	0,9	2,3	2,2	2,1
Test				
Emocromo completo	1,1	2,6	2,4	0,4
Analisi citogenetica	0,1	0,6	0,1	0,6
Aspirazione del midollo osseo (con biopsia)	0,0	0,5	0,4	0,6
FISH	0,0	0,5	0,3	0,4
PCR	1,0	1,0	1,2	1,1
Citometria di flusso	0,0	0,3	0,4	0,5
Analisi citochimica	0,2	0,3	0,3	0,0
Striscio ematico	0,5	1,0	1,7	2,6
Esami ematochimici	1,1	2,3	2,4	3,1
Mutazione del dominio della chinasi	0,0	0,8	0,3	0,5
Interventi				
Emotrasfusione	0,0	0,1	0,1	0,7
Trasfusione di linfociti da donatore	0,0	0,0	0,0	0,0
Trasfusione di piastrine	0,0	0,0	0,1	0,7

CCyR = risposta citogenetica completa; FA = fase accelerata; FB = fase blastica; FC = fase cronica; FISH = ibridazione *in situ* in fluorescenza; LMC = leucemia mieloide cronica; PCR = reazione a catena della polimerasi.

TABELLA VI - Tassi degli eventi avversi (EA) applicati nel modello (gruppo 1)

EA (grado III/IV)	Tasso osservato degli EA a 24 mesi
Tutti i cardiovascolari	6,2%
Tutti i cerebrovascolari	4,0%
Tutti i vascolari periferici	3,6%
Tutti i tromboembolici venosi	2,9%

Alla fonte dei dati – espressi come numero di unità (visite, test, interventi) consumate per ciclo (Tab. V) – c'è un gruppo Delphi (50). Nella fase cronica non si è fatta distinzione tra il periodo in trattamento e quello dopo la sospensione del trattamento stesso (in altre parole, in mancanza di dati sull'uso di risorse consumate durante quest'ultimo periodo, si è ipotizzato che il costo del monitoraggio rimanesse invariato).

Quantità di risorse per gli eventi avversi

Gli EA gravi, correlati al trattamento, sono stati classificati in due gruppi.

Gruppo 1. I tassi a 24 mesi di questi eventi cardiovascolari (CV), sono stati calcolati in base ai dati a livello di paziente dello studio PACE (24) (Tab. VI) per generare le probabilità ciclo-specifiche degli eventi per i pazienti in trattamento con ponatinib (Tab. VI) e sono stati conservativamente posti uguali a zero per gli altri comparatori.

Gruppo 2. Gli EA di questo gruppo, verificatisi in ≥10% della popolazione dello studio clinico di riferimento, sono invece stati modellizzati come un costo *una tantum* al primo ciclo del modello, partendo dal presupposto che tali eventi si verifichino con maggiore probabilità in fase iniziale piuttosto che tardiva e che tutti i pazienti che sviluppano un evento lo sviluppino una sola volta (Tab. VII). Dalla letteratura sono stati ricavati i tassi degli EA per ciascuna terapia (16, 24, 51, 52).

I costi unitari

I dati di costo (indicati in euro e riferiti al 2014) sono per quanto possibile localizzati al contesto sanitario italiano, in particolare utilizzando i valori tariffari vigenti in Italia.

Costi della terapia farmacologica

La fonte per il costo dell'acquisto dei farmaci è il Prontuario Farmaci 2014 (53). Per tutti i trattamenti modellizzati (somministrati per via orale) si è ipotizzato che la somministrazione non comporti differenze nei relativi costi, che quindi non sono stati presi in considerazione. Considerando la natura commercialmente riservata di sconti agli ospedali eventualmente esistenti, il modello non comprende sconti e tutti i prezzi (*ex-factory*) riflettono i dati disponibili pubblicamente.

La Tabella VIII riassume i valori utilizzati nel modello. Si è ipotizzato che per tutti i pazienti l'interruzione del trattamento comporti il costo di due settimane di trattamento (circa

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA VII - Tassi degli eventi avversi (EA) applicati nel modello (gruppo 2)

EA (grado III/IV)	Ponatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Dolore addominale	7,41%	NR	0,00%	1,70%
Anemia	5,56%	9,64%	10,69%	12,30%
Diarrea	0,00%	NR	1,87%	9,10%
Iperglicemia	0,00%	NR	12,22%	NR
Ipofosfatemia	0,00%	NR	16,94%	2,10%
Leucocitopenia	2,59%	16,27%	0,00%	4,50%
Aumento della lipasi	10,00%	NR	17,94%	5,20%
Neutropenia	14,07%	33,13%	31,01%	11,50%
Pancreatite	6,30%	NR	0,00%	NR
Trombocitopenia	31,85%	22,29%	29,78%	25,40%

NR = non riportato (0% applicato nel modello).

TABELLA VIII - Costi unitari dei farmaci

Trattamento	Unità per confezione	Milligrammi per unità	Costo per confezione (€)
Ponatinib	30	45	5.950,00
Dasatinib	30	100	4.015,32
Nilotinib	112	200	3.936,80
Bosutinib	28	500	4.144,00
Idrossicarbamide	500	100	5,40

TABELLA IX - Costi delle risorse per il monitoraggio e follow-up

Componente	Costo unitario (€)	Codice Tariffario Nazionale
Visite ambulatoriali		
Visita infermieristica		Risorsa non valorizzata, considerato il contesto sanitario italiano
Visita specialistica	20,66	89.7
Test		
Emocromo completo	3,17	90.62.2
Analisi citogenetica	130,10	91.28.1
Aspirazione del midollo osseo (con biopsia)	48,86	41.31
FISH	226,72	Media 91.37.2 – 91.37.5
PCR	117,91	90.73.4
Citometria di flusso	47,00	91.38.4
Analisi citochimica	21,06	90.63.3
Striscio ematico	8,10	90.63.5
Esami ematochimici	38,04	90.62.2
Mutazione del dominio della chinasi	155,97	91.30.3
Terapie/interventi		
Emotrasfusione	155,58	(54)
Trasfusione di linfociti da donatore	440,56	(54)
Trasfusione di piastrine	440,56	(54)

CCyR = risposta citogenetica completa; FA = fase accelerata; FB = fase blastica; FC = fase cronica; FISH = ibridazione *in situ* in fluorescenza; LMC = leucemia mieloide cronica; PCR = reazione a catena della polimerasi.

metà confezione del farmaco) durante il ciclo in cui avviene l'interruzione, per tenere conto del costo del farmaco prescritto ma non utilizzato.

Costi del monitoraggio e follow-up

La Tabella IX riporta i costi unitari delle risorse già presentate più sopra (Tab. V).

Costi del TCS

1) *Risorse/costi in remissione*. L'*Italian Bone Marrow Donor Registry* ha pubblicato nel 2014 un documento che riporta anche le tariffe di riferimento per le attività necessarie all'individuazione del donatore, alla raccolta delle cellule staminali e alla preparazione per il trapianto (55). A questi costi sono stati sommati i costi per l'effettuazione del trapianto allogenico, derivati dal Tariffario Nazionale per le prestazioni ospedaliere, DRG 481 (56). Il costo complessivo della procedura risulta così pari a €81.144 (Tab. X).

Si fa presente che la tariffa qui utilizzata per il trapianto allogenico (DRG 481) è quella del Tariffario Nazionale (56), in conformità alla fonte adottata per le altre analoghe valorizzazioni di risorse ospedaliere effettuate nel presente studio. Essa non comprende alcune attività che sono invece comprese nella tariffa dello stesso DRG 481 (individuato dai codici d'intervento 41.02 o 41.03 o 41.05 o 41.06 o 41.08) del Testo Unico Compensazioni (57). Peraltro, nella Tabella X sono esplicitate e aggiunte al DRG altre attività per cui i due totali di costo della procedura risultano in definitiva simili.

Per quanto riguarda il successivo follow-up, il costo è stato derivato da uno studio in materia (58) (Tab. XI). Accostando questa tabella alla precedente, si può notare che, tra tutti i costi dell'alternativa TCS, i maggiori sono quelli sostenuti nel primo anno dopo il trapianto.

2) *Risorse/costi in recidiva*. Dopo la recidiva abbiamo supposto che i pazienti si ritrovino con la LMC e che quindi siano trattati farmacologicamente. Per stimare il costo della terapia abbiamo utilizzato un protocollo di trattamento che rispecchia ampiamente la prassi clinica italiana: imatinib 85,7%, nilotinib 8,3% e dasatinib 6,0%; per cui si ricava un costo mensile della terapia farmacologica dopo la recidiva di €2.345,30. Inoltre, si è ipotizzato che tutti i pazienti in recidiva necessitino dello stesso protocollo di esami e di follow up descritto in precedenza per i *responders* con LMC-FC.

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA X - Costo della procedura di TCS

Fase	Costo (€)	Fonte
Tipizzazione	1.375,82	IBMDR (55)
Marcatori infettivologici	80,73	IBMDR (55)
Esami finali di compatibilità	441,33	IBMDR (55)
Raccolta di CSE	17.000,00	IBMDR (55)
Leucocitoaferesi non stimolata	538,00	IBMDR (55)
Esami di compatibilità finale	1.902,37	IBMDR (55)
Trapianto di midollo osseo	59.806,00	DRG 481 (56)
Totale	81.144,25	

CSE = cellule staminali emopoietiche; IBMDR = *Italian Bone Marrow Donor Registry*; TCS = trapianto allogenico di cellule staminali.

TABELLA XI - Costo annuale del follow-up per i pazienti in remissione, in base al tempo trascorso dalla procedura di trapianto

Tempo dal TCS	Costo annuale (€)	Note
Anno 1	141.493,00	Fonte: (58)
Anno 2	82,64	Fonte: (56) Assunta 1 visita ogni 3 mesi
Anno 2+	20,66	Fonte: (56) Assunta 1 visita annuale

TCS = trapianto allogenico di cellule staminali.

Costi degli EA

La Tabella XII riporta i costi medi – derivati dal Tariffario Nazionale per le prestazioni ospedaliere (35) – per ciascuno degli EA già presentati con le Tabelle VI e VII.

I costi del trattamento nelle fasi avanzate

Partendo dai risultati del gruppo Delphi (50), si è ipotizzato che l'80% dei soggetti nel componente FA/FB del modello fosse sottoposto al trapianto allogenico di cellule staminali, incorrendo nei costi che questa opzione terapeutica comporta (vedi più sopra, al paragrafo Costi del TCS).

Per quanto riguarda il resto dei pazienti, sulla base delle risposte fornite dal gruppo Delphi (50), essi sono stati suddivisi in: 38,8% trattati con TKI di seconda generazione (ipotizzando 50% nilotinib e 50% dasatinib); 3,1% con imatinib ad alto dosaggio; 39,4% con idrossicarbamide e 18,7% con bosutinib. (Con ciò, non si è inteso di arrivare a una stima precisa del costo della terapia, ma solo a un valore indicativo del costo medio del trattamento dei pazienti nello stato LMC-FA/FB non sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali).

TABELLA XII - Costi unitari delle risorse consumate negli eventi avversi (EA)

EA	Costo (€)	Fonte (56)
Dolore addominale	855,00	DRG 189
Anemia	1.433,00	DRG 395, 396
Diarrea	855,00	DRG 189
Iperglicemia	1.391,00	DRG 294
Ipofosfatemia	2.279,00	DRG 296, 297
Leucocitopenia	2.646,50	DRG 398, 399
Aumento della lipasi	2.279,00	DRG 296, 297
Neutropenia	2.646,50	DRG 398, 399
Pancreatite	3.195,00	DRG 204
Riduzione della conta piastrinica	2.748,00	DRG 397
Trombocitopenia	1.303,55	DRG 397
Un giorno in ospedale	780,00	(59)
Evento correlato al sistema cardiovascolare	2.768,11	DRG 121, 122, 123, 124, 125, 127, 134, 140, 143
Evento correlato al sistema cerebrovascolare	3.490,00	DRG 14, 15, 16, 17
Evento vascolare periferico	2.199,00	DRG 130, 131
Evento tromboembolico venoso	2.237,00	DRG 128, 130, 131

Il costo del fine vita

Come osservato da Novartis nella sua documentazione inoltrata al NICE (60), i soggetti consumeranno altre risorse poco prima di morire. Né l'*Evidence Review Group* né l'*Appraisal Committee* del NICE si sono espressi su questo punto, per cui abbiamo presunto che si tratti di un valido componente del percorso del paziente e lo abbiamo incluso nel modello.

Per la valutazione è stato utilizzato un valore relativo a un ricovero di 10 giorni subito prima del decesso (€780/die) (59). Tutti i pazienti che decedono, indipendentemente dall'opzione terapeutica, consumeranno questo componente aggiuntivo delle risorse.

Risultati

Sono riportati per primi i risultati del caso base, ottenuti quando ai parametri del modello sono attribuiti i valori normalmente attendibili (di base, appunto). Successivamente, con l'analisi di sensibilità, tali valori saranno fatti variare per testare la tenuta dei risultati di base nell'eventualità di situazioni differenti (ad esempio, che gli esiti clinici si scostassero, nella pratica, da quelli ipotizzati in partenza).

Il caso base

La Tabella XIII presenta i costi e i benefici (l'efficacia del trattamento in termini di QALY) complessivi medi per paziente

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA XIII - Costi e benefici complessivi

Intervento	Costi (€)	QALY
Ponatinib	438.229	9,35
Dasatinib	363.883	6,05
Nilotinib	395.582	6,23
Bosutinib	379.185	5,96
TCS	456.493	5,62
Idrossicarbamide	364.534	3,72

QALY = *quality-adjusted life-year*.

TABELLA XIV - Costi e benefici incrementali

Confronto	Δ Costi (€)	Δ QALY	ICER (€/QALY)
Ponatinib *vs* dasatinib	74.346	3,30	22.529
Ponatinib *vs* nilotinib	42.647	3,12	13.669
Ponatinib *vs* bosutinib	59.044	3,39	17.417
Ponatinib *vs* TCS	-18.264	3,73	Dominante
Ponatinib *vs* idrossicarbamide	73.695	5,63	13.090

ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; QALY = *quality-adjusted life-year*; TCS = trapianto allogenico di cellule staminali.

(su tutta la vita, scontati al 3,50% annuo) in relazione alle diverse opzioni di intervento adottabili per il trattamento in terza linea della LMC in fase cronica. È forse il caso di mettere in evidenza che qui non si tratta ancora di valori incrementali; bensì, di valori "interi" di costi e di utilità stimati dal modello per ciascuna opzione sulla base, sostanzialmente, dei tassi di risposta riconosciuti alla stessa.

TCS si presenta come l'opzione più costosa (€456.493); le meno costose sono dasatinib (€363.883) e idrossicarbamide (€364.534). Quest'ultima opzione è anche la meno efficace (3,72 QALY); la più efficace è ponatinib (9,35 QALY).

Sulla base della Tabella XIII, nella Tabella XIV sono riportati i costi e i benefici incrementali di ponatinib rispetto a ciascuno degli altri comparatori.

Come si era già potuto vedere nella Tabella XIII, TCS ha costi più alti e benefici più ridotti (in altre parole, non è affatto conveniente) rispetto a ponatinib, che al suo riguardo si pone dunque come alternativa cosiddetta "dominante". Per il resto, dasatinib appare l'alternativa più competitiva rispetto a ponatinib: nel senso che il differenziale di costo (€74.346) che si sosterrebbe per conseguire un guadagno di efficacia impiegando ponatinib invece di dasatinib è il massimo che compaia nella Tabella XIV (dasatinib è dunque il competitore relativamente meno costoso); mentre il beneficio in più (3,30 QALY) è minimo fra tutti (a parte nilotinib); in definitiva, il rapporto di costo-efficacia (ICER) che ne consegue (€22.529) risulta il più elevato (gli altri scendono fino a €13.090, con idrossicarbamide).

Se si confronta l'ICER di ponatinib *vs* dasatinib col valore di soglia indicato dall'AIES (un *range* compreso tra €25.000 ed €40.000 per QALY (61)), ponatinib si può ritenere un'alternativa terapeutica costo-efficace. *A fortiori* si può affermare altrettanto di ponatinib *vs* gli altri trattamenti.

La Tabella XV contiene un'analisi dei costi "interi" (non incrementali) già presentati sinteticamente nella Tabella XIII. Innanzitutto, vi si distinguono i costi sostenuti durante il trattamento in terza linea fino all'interruzione (trattamento che, quindi, si svolge tutto durante la fase cronica) e i costi sostenuti dopo l'interruzione (ancora nella fase cronica e, dopo la recidiva, nelle fasi avanzate).

Sul totale generale dei costi (cioè sia prima che dopo l'interruzione del trattamento) il totale dei primi incide per più della metà solo in due casi: con ponatinib (56%) e col TCS (57%) (vedasi la Nota alla Tab. XV); in tutti gli altri tale incidenza scende dal 28% (nilotinib) all'1% (idrossicarbamide). Ciò potrebbe motivarsi col fatto che ponatinib e TCS sono anche le due alternative in cui il costo del farmaco/procedura principale prima dell'interruzione (€237.551 con ponatinib; €256.699 col TCS) è di gran lunga superiore (almeno il doppio) in valore assoluto ai rispettivi delle rimanenti. A questo proposito, per quanto riguarda ponatinib c'è anche da tenere conto che il suo tasso di risposta CCyR (62,6%, più che doppio di quello dei competitori; vedasi Tab. I) concede una sopravvivenza libera da progressione (e quindi – *coeteris paribus* – una durata di trattamento, col relativo costo) particolarmente lunga (vedasi Tab. II).

Sempre sul totale generale dei costi, le incidenze dei costi dopo l'interruzione del trattamento sono complementari a quelle viste sopra e quindi – salvo che per ponatinib e TCS – sono molto elevate (come minimo il 72%, con nilotinib). Tali costi risultano poi, come prevedibile, spesi praticamente per intero nelle fasi avanzate (dal 98% al 100%, tranne nel caso del TCS). Questa situazione appare come una conseguenza delle più modeste risposte al trattamento stimate (o ipotizzate, nel caso di idrossicarbamide) per i competitori.

A questo punto si potrebbe fare un'osservazione complessiva sulla struttura (in percentuale) dei costi. Da una parte, essa presenta – come si è visto – una notevole variabilità se osservata nella dicotomia costi durante *vs* dopo il trattamento; dall'altra, essa mantiene invece una buona stabilità all'interno delle due partizioni stesse: massima incidenza del farmaco/procedura principale nella prima (salvo il caso di idrossicarbamide), massima incidenza delle risorse per le fasi avanzate nella seconda (salvo il caso TCS); per le quali, infatti, si era ipotizzato che l'80% dei pazienti che vi progrediscono ricorra al TCS – la procedura più costosa tra tutte.

L'analisi di sensibilità

I risultati dell'analisi di sensibilità (sia deterministica che probabilistica) presentati qui sono focalizzati sul caso ponatinib *vs* dasatinib, particolarmente critico perché l'ICER vi appare il più sfavorevole tra tutti (€22.529, d'ora in avanti: ICER di riferimento).

L'analisi deterministica

È stata condotta esaminando le conseguenze incontrate facendo variare (uno per volta) ciascun parametro del modello, col portarlo all'estremo inferiore e superiore di un

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE

TABELLA XV - Presentazione dettagliata dei costi (€)

Costi	**Intervento**					
	Ponatinib			**Dasatinib**		
Costi durante il trattamento (LMC-FC)						
Farmaco/procedura principale	237.551	97%		67.145	92%	
Altre risorse	5.793	2%		3.399	5%	
EA	2.483	1%		1.982	3%	
Totale	*245.827*	*100%*	*56%*	*72.526*	*100%*	*20%*
Costi dopo l'interruzione del trattamento						
LMC-FC	4.483	2%		2.662	1%	
LMC-FA/FB	187.918	98%		288.695	99%	
Totale	*192.402*	*100%*	*44%*	*291.357*	*100%*	*80%*
Totale	**438.229**		**100%**	**363.883**		**100%**
	Nilotinib			**Bosutinib**		
Costi durante il trattamento (LMC-FC)						
Farmaco/procedura principale	103.551	95%		80.713	95%	
Altre risorse	3.521	3%		2.877	3%	
EA	2.669	2%		1.500	2%	
Totale	*109.741*	*100%*	*28%*	*85.090*	*100%*	*22%*
Costi dopo l'interruzione del trattamento						
LMC-FC	2.781	1%		2.871	1%	
LMC-FA/FB	283.060	99%		291.224	99%	
Totale	*285.841*	*100%*	*72%*	*294.095*	*100%*	*78%*
Totale	**395.582**		**100%**	**379.185**		**100%**
	TCS			**Idrossicarbamide**		
Costi durante il trattamento (LMC-FC)						
Farmaco/procedura principale	256.699	99%		595	13%	
Altre risorse	3.664	1%		3.973	87%	
EA	0	0%		0	0%	
Totale	*260.353*	*100%*	*57%*	*4.568*	*100%*	*1%*
Costi dopo l'interruzione del trattamento[a]						
LMC-FC	191.882	98%		423	0%	
LMC-FA/FB	4.708	2%		359.543	100%	
Totale	*196.590*	*100%*	*43%*	*359.966*	*100%*	*99%*
Totale	**456.943**		**100%**	**364.534**		**100%**

[a]Nel caso del TCS, si deve intendere "dopo la recidiva".
EA = eventi avversi, FA = fase accelerata; FB = fase blastica; FC = fase cronica; LMC = leucemia mieloide cronica; TCS = trapianto allogenico di cellule staminali.

intervallo che si è convenuto di fissare a ±20% del valore di base.

Il parametro che induce le variazioni più sostanziali (±64%) rispetto all'ICER di riferimento è il prezzo di ponatinib (Tab. XVI); nella stessa tabella sono riportati (a titolo indicativo) anche alcuni altri parametri sensibili, in ordine decrescente di impatto sul risultato.

La Tabella XVI mostra come le variazioni nei rispettivi costi unitari di ponatinib (€5.950) e di dasatinib (€4.015) influiscano inversamente sull'ICER. Ad esempio, riducendo del 20% il prezzo di ponatinib (vale a dire portandolo a €4.760), l'ICER scende a €7.718, ben più che dimezzandosi (-64%); mentre la riduzione del prezzo di dasatinib lo fa aumentare del 19%.

L'ICER risulta penalizzato, con un aumento del 17%, ipotizzando di ridurre la proporzione di pazienti (80% nel caso base) che si sottopongono al TCS al progredire nelle fasi avanzate; tale risultato si può spiegare considerando che in queste fasi arrivano in maggioranza pazienti non trattati con ponatinib e quindi, riducendo la proporzione del ricorso al TCS (un'alternativa particolarmente costosa), si riduce il vantaggio relativo a impiegare ponatinib.

Nel modello, la durata del trattamento con ponatinib ha un fattore di scala di 1,15 rispetto a quella con dasatinib; la riduzione di tale fattore comporta il miglioramento dell'ICER (-14%) perché – riducendo il tempo in trattamento con ponatinib relativamente a dasatinib e ferme restando le altre

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

TABELLA XVI - Analisi di sensibilità a una via del confronto ponatinib *vs* dasatinib

Parametro	Limite inferiore	ICER (€/QALY)	Limite superiore	ICER (€/QALY)	± Δ%
Prezzo/confezione di ponatinib	€4.760	8.120	€7.140	36.871	64%
Prezzo/confezione di dasatinib	€3.212	26.828	€4.818	18.163	19%
Pazienti con TCS in FA/FB	64%	26.450	96%	18.540	17%
Fattore di tempo in trattamento con ponatinib *vs* dasatinib	0,9	€19.358	1,5	25.694	14%
Costo 1° anno follow-up con TCS	€113.196	€23.776	€169.792	€21.215	6%

FA = fase acuta; FB = fase blastica; ICER = *incremental cost-effectiveness ratio*; QALY = *quality-adjusted life-year*; TCS = trapianto allogenico di cellule staminali.

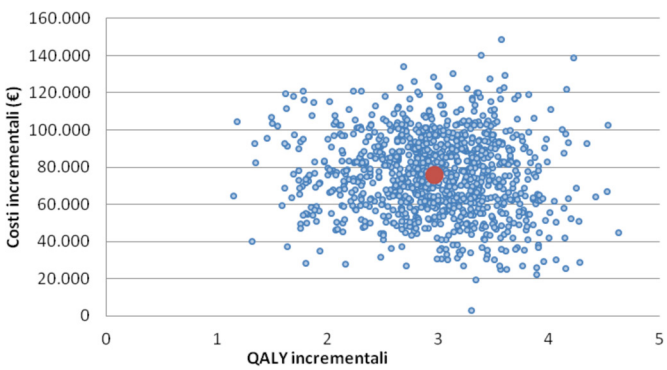

Fig. 2 - Piano di costo-efficacia (ponatinib *vs* dasatinib). QALY = *quality-adjusted life-year*.

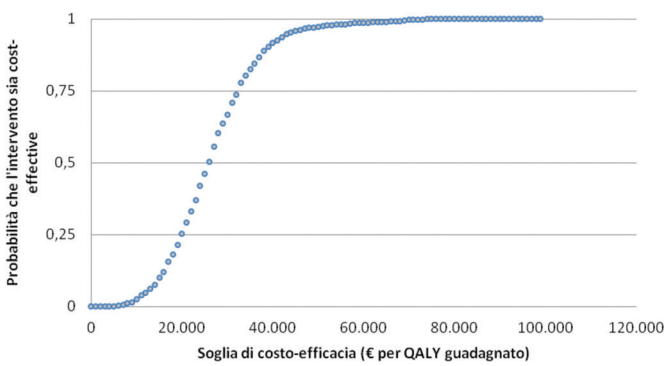

Fig. 3 - Curva di accettabilità (ponatinib *vs* dasatinib). QALY = *quality-adjusted life-year*.

condizioni – riduce anche l'ammontare totale del corrispondente costo.

Infine, la riduzione del costo del primo anno di follow-up del TCS (€141.493) ha un effetto sfavorevole sull'ICER (+6%), analogamente a quanto osservato sopra sempre in tema di TCS.

Comunque, come si può notare, tutti gli ICER prodotti dall'analisi – anche quelli di valore più elevato – rispettano il *range* di soglia indicato dall'AIES (tra €25.000 ed €40.000 per QALY).

L'analisi probabilistica

Sono state effettuate 1000 iterazioni del modello, facendo ogni volta variare simultaneamente e casualmente i valori dei suoi parametri secondo le distribuzioni probabilistiche loro assegnate e ricalcolando i risultati. Il prodotto dell'analisi è presentato nelle due forme standard: il piano di costo-efficacia (Fig. 2) e la curva di accettabilità (*Cost-Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC) (Fig. 3).

La Figura 2 mostra la dispersione dei mille risultati delle iterazioni, ciascuno in funzione delle rispettive variazioni di beneficio (QALY) e di costo – variazioni che si incontrerebbero (probabilisticamente) trattando con ponatinib invece che dasatinib. Il fatto che tutta la dispersione sia racchiusa nel primo quadrante (NE) del piano significa che ponatinib sarebbe sempre, in tutti i casi, più efficace ma anche più costoso di dasatinib. A titolo di esempio (come si può approssimativamente riscontrare sul grafico), la massima differenza di costo in più potrebbe essere di €148.665 (e quella minima di €2.931); mentre il massimo guadagno di QALY potrebbe ammontare a 4,63 (quello minimo a 1,15). Il grosso punto al centro della nuvola si trova all'incrocio del costo incrementale medio (€75.836), risultante dalle 1000 iterazioni, col guadagno medio in termini di QALY (2,97); questi due valori – anche se meno favorevoli – non sono lontani da quelli rispettivamente calcolati nel caso base (€74.346 e 3,30 – Tab. XIV). Nel grafico, la nuvola corrisponde agli ICER che si producono a ogni iterazione, il valore medio dei quali è pari a €26.819; tale valore (probabilistico) risulta superiore a quello (deterministico) riportato nel caso base (€22.529 – Tab. XIV). Quest'ultimo punto sarà ripreso nella Discussione.

Sempre sulla base delle 1000 iterazioni, la Figura 3 indica (percentualmente) le frequenze con cui l'ICER del trattamento (ponatinib *vs* dasatinib) risulterebbe inferiore ai diversi valori di soglia ipotizzabili; ovvero fornisce la probabilità che, per un determinato valore di soglia, il trattamento sia *cost-effective*. A questo proposito, si nota che, se si prende come riferimento il *range* di accettabilità indicato dall'AIES (€25.000–€40.000), rispetto all'estremo inferiore ponatinib risulterebbe *cost-effective* con quasi il 50% di probabilità; rispetto all'estremo superiore, tale probabilità sfiorerebbe il 90%.

Discussione e conclusioni

L'approvazione regolatoria dei TKI di prima generazione e ancor più di quelli di seconda ha fatto compiere grandi

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

progressi al trattamento della LMC. Ma ha anche dato luogo a preoccupazioni circa l'elevatezza del costo di tali farmaci (62), da cui la particolare importanza di valutarne adeguatamente l'accettabilità.

Proprio sotto questo aspetto, l'opportunità di perfezionare l'analisi estendendola sul periodo *lifetime* dei pazienti, si scontra con la relativa brevità delle osservazioni raccolte nel periodo coperto dai *trials*. Si motiva così la necessità di ricorrere alla modellistica per estrapolare gli esiti del trattamento antileucemico – operazione i cui risultati rimangono però legati a zone d'incertezza, come sottolinea anche una recente review dei modelli applicati all'analisi di costo efficacia del trattamento della LMC in prima e seconda linea (63) (rispetto ai quali, detto per inciso, il modello da noi impiegato presenta molte analogie).

Tale incertezza ha diversi motivi, e nel presente studio la stima di una delle variabili-cardine del modello (il TCS nella fase cronica) è forse il principale. Si è visto infatti che, non disponendo di osservazioni abbastanza prolungate nel tempo circa la sopravvivenza, questa è stata derivata indirettamente da una sua relazione con la risposta al trattamento. Ma tale relazione poggiava sugli *outcomes* di un solo studio di prima linea (6); generalizzarla, con la sua applicazione a tutte le terapie qui considerate e alla terza linea, ha significato ipotizzare (sia pure non implausibilmente) che la relazione tra livello di risposta e tempo di sopravvivenza fosse relativamente indipendente dal tipo e dalla linea di trattamento.

Altri motivi d'incertezza riguardano:

- la scelta delle funzioni utilizzate per l'estrapolazione delle probabilità di transizione (PFS e OS) nelle diverse alternative terapeutiche – scelta che, sia pure condotta con tutte le precauzioni possibili, comporta spesso anche se non sempre una certa aleatorietà;
- la stima dei coefficienti di utilità da inserire nel modello, realizzata applicando a quelli relativi alla popolazione generale in Italia le detrazioni per tenere conto della disutilità della malattia; ma queste ultime (oltre che riferite a una popolazione di collocazione geografica non italiana) non erano omogenee con la classificazione delle risposte adottata nel nostro studio; in definitiva, un certo grado di approssimazione nei risultati era inevitabile;
- l'ipotesi, implicitamente adottata, che le risposte ai diversi trattamenti che partono all'inizio del modello potessero non essere influenzate dai trattamenti seguiti nelle linee precedenti – e che quindi si potesse prescindere dal tenere conto di questi ultimi;
- il fatto che tutti i confronti tra ponatinib e i comparatori siano sostanzialmente confronti indiretti, quindi meno solidi di quelli *head-to-head*;
- il ricorso alle stime di un gruppo Delphi per avere informazioni (sulle risorse impiegate nel monitoraggio e nel follow-up, sulla distribuzione di frequenza dei trattamenti nelle fasi avanzate, incluso il TCS) che è stato scelto per economia di lavoro.

All'incertezza si è cercato di porre dei contorni attraverso l'analisi di sensibilità che, nel complesso, ha confermato la tenuta dei risultati. In questo senso, anche il valore medio degli ICER simulati con l'analisi probabilistica (€26.819) rimane sostanzialmente confrontabile col limite inferiore (€25.000) del *range* di accettabilità indicato dall'AIES. Il fatto, poi, che tale ICER sia visibilmente superiore a quello calcolato nel caso base (€22.529) potrebbe ascriversi a dei profili fin troppo conservativi attribuiti nel modello alle distribuzioni probabilistiche dei parametri.

È buona consuetudine discutere i risultati di un lavoro anche mettendoli a confronto con altri già pubblicati. Purtroppo, nel nostro caso non sono ancora arrivate in letteratura valutazioni farmacoeconomiche di ponatinib, da utilizzare a questo proposito.

La presente analisi di costo-efficacia suggerisce che il trattamento della LMC-FC con ponatinib come terza linea offra un beneficio clinico significativo rispetto a ciascuno dei comparatori, con un guadagno incrementale di sopravvivenza (corretta per la qualità della vita) di 3-4 anni. È importante sottolineare che molte terapie innovative in oncologia producono degli incrementi di sopravvivenza relativamente modesti, a fronte di un alto costo. Al contrario, l'ICER di ponatinib rispetto ai farmaci inibitori della tirosin-chinasi si situa in un intervallo compreso approssimativamente fra i 13.000 e i 22.000–23.000 euro per QALY e risulta dominante rispetto al TCS, considerato l'unico trattamento potenzialmente efficace in pazienti che hanno esaurito le possibilità terapeutiche farmacologiche.

Questo vale per i risultati emersi nell'analisi di base. Peraltro, anche nell'analisi di sensibilità l'accettabilità economica di ponatinib è risultata confermata.

Si può pertanto concludere che ponatinb rappresenta un'aggiunta significativa alle opzioni di trattamento disponibili per i pazienti con LMC e può consentire una diminuzione complessiva dell'onere della malattia sui pazienti e sul sistema sanitario.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by an educational grant from ARIAD Pharmaceuticals Europe.
Conflict of interest: C.L., S.M. and G.S. declare that they have no conflict of interest related to the article. S.I. contributed to the model development and economic analysis while under a consulting contract with ARIAD Pharmaceuticals Europe. S.C. is an employee of ARIAD Pharmaceuticals Europe.

Bibliografia

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science. 1960;132:1497.
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. Am J Hematol. 2014;89(5):547-56.
3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;341(3):164-72.
4. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. Blood. 1987;69:1280-8.
5. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. Am J Med. 1996;100(5):555-70.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348:994-1004.

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

7. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Blood 2009;114 (abs).
8. Gorre ME, Shah N, Ellwood C, et al. Roots of clinical resistance to STI-571 cancer therapy [response]. Science. 2001;293:2163.
9. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362:2260-70.
10. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2014; 123:494-500.
11. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. Cancer Cell. 2005;7:129-41.
12. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362:2251-9.
13. Larson RA, Hochhaus A, Clark RE, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow up. Leukemia. 2012;26:2197-203.
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84.
15. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. Blood 2011;118:4567-76.
16. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood. 2012;119: 3403-12.
17. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol. 2012;30(28): 3486-92.
18. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, et al. Bosutinib versus Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol. 2015;168(1):69-81.
19. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009;114:4361-8.
20. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. Leukemia. 2010;24: 1299-301.
21. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. Blood. 2010;116:5497-500.
22. Zhou T, Commodore L, Huang WS, et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. Chem Biol Drug Des. 2011;77:1-11.
23. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a Pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. Cancer Cell. 2009;16:401-12.
24. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med. 2013;369:1783-96.
25. Bacigalupo A. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia (CML): current indications and perspectives. Curr Cancer Drug Targets. 2013;13(7):775-8.
26. Hoy SM. Ponatinib: a review of its use in adults with chronic myeloid leukaemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. Drugs. 2014;74(7):793-806.
27. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third edition. Oxford: Oxford University Press, 2005:379.
28. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica. 2006;91(4):513-21.
29. Ruiz-Arguelles GJ, Tarin-Arzaga LC, Gonzalez-Carrillo ML, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? Bone Marrow Transplant. 2008;42(1):23-8.
30. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 2007;109(2):497-9.
31. Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. Leukem Lymphoma. 2012;53(5):907-14.
32. Loveman E, Cooper K, Bryant J, et al. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012;16(23):iii-xiii,1-137.
33. Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2012;16(22):1-410.
34. Thompson Coon J, et al. Evidence Review Group Report: Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or-intolerant chronic myeloid leukaemia: A systematic review and economic evaluation. Exeter (UK), 2009.
35. Hochhaus A, Müller MC, Radich J, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. Leukemia. 2009;23(9):1628-33.
36. ISTAT. Annuario statistico italiano 2013.
37. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. Haematologica. 2009;94(2):205-12.
38. Radich JP. Chronic myeloid leukemia 2010: where are we now and where can we go? Hematology/the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2010:122-8.
39. Craddock C, Nagra S, Peniket A, et al. Factors predicting long-term survival after T-cell depleted reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica. 2010;95(6):989-95.
40. Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. SpringerOpen book, 2014.
41. Szabo SM, Levy AR, Davis C, et al. A multinational study of health state preference values associated with chronic myelogenous leukemia. Value Health. 2010;13(1):103-11.
42. Reed SD, Anstrom KJ, Ludmer JA, et al. Cost-effectiveness of imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing

FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL USE | NOT FOR COMMERCIAL U

patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Cancer. 2004;101(11):2574-83.
43. Dalziel K, Round A, Stein K, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess. 2004;8(28):iii, 1-120.
44. van Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, et al. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. Eur J Cancer. 2001;37(14):1781-9.
45. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood. 2002;100(5):1590-5.
46. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2003;17(9): 1707-12.
47. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf
48. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf
49. Disponibile sul sito: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
50. Ariad Pharma UK. Delphi panel report: current clinical practice for the treatment of CML and the use of TKIs. 2014.
51. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008; 26(19): 3204-12.
52. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. Blood. 2011;117(4):1141-5.
53. L'Informatore Farmaceutico. Prontuario Farmaci 2014. Milano: Edizioni EDRA, 2014.
54. Disponibile sul sito: http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g04-51o/g04-51o-p10.htm.
55. Italian Bone Marrow Donor Registry. Standard di funzionamento del Programma nazionale italiano di donazione di cellule staminali emopoietiche da non consanguineo. Versione XVII, 20 gennaio 2014. Disponibile sul sito: http://ibmdr.galliera.it/standard-ibmdr/standard-ibmdr-gennaio-2014.
56. Ministero della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 23 del 28 gennaio 2013.
57. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Versione in vigore per le attività dell'anno 2012. Roma, 16 maggio 2013.
58. Svahn BM, Remberger M, Alvin O, et al. Increased costs after allogenic haemopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(5):706-15.
59. Ageing Society – Osservatorio Terza Età. Analisi e proposte per il contenimento della spesa sanitaria e la ricostituzione del fondo per la non autosufficienza. Disponibile sul sito: http://governo.it/backoffice/allegati/62689-6626.pdf
60. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance. NICE technology appraisals [TA241]. Published date: January 2012. Disponibile sul sito: http://www.nice.org.uk/guidance/ta241
61. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria). Proposte di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. Pharmacoeconomics-Italian Research Articles. 2009;11(2): 89-93.
62. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. Blood. 2013;121(22):4439-42.
63. Marsh K, Xu P, Orfanos P, et al. Model-based cost-effectiveness analysis for the treatment of chronic myeloid leukemia: a review and summary of challenges. Pharmacoeconomics. 2014; 32:853-64.

© 2015 The Authors. Published by Wichtig Publishing