

PROGETTO

Costo-efficacia di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE)

Autori

Prof. Francesco Saverio Mennini^{1,3}
Dr Andrea Marcellusi¹
Dr Paolo Sciattella¹
Dr.ssa Martina Paoletti¹
Prof. Carlo Tomino²

¹ *Economic Evaluation and HTA, Facoltà di Economia, Università degli studi di Roma “Tor Vergata”*

² *IRCCS San Raffaele Roma.*

³ *Department of Accounting and Finance at Kingston University, London, UK.*

Sommario

PROGETTO.....	1
Sommario	2
Introduzione	3
Obiettivo dello studio presentato.	4
Tipologia dell'analisi economica impiegata e motivazioni della Scelta.	4
Punto di vista dell'analisi effettuata e orizzonte temporale.....	5
Trattamenti di confronto individuati per le analisi comparative e motivazioni della scelta dei competitors.....	6
Fonte dei dati di efficacia e indicatori di efficacia utilizzati.....	8
Fonte dei dati di costo e metodi utilizzati per la loro stima	19
Metodologia statistica e analisi di sensibilità.....	30
Risultati	31
Analisi di sensibilità.....	35
Sponsor dello studio.....	38
Conclusioni.....	39

Introduzione

Il trapianto con cellule staminali ematopoietiche (*Haematopoietic Stem Cell Transplantation* - HSCT) e le terapie di condizionamento comportano diverse procedure complesse che richiedono un alto livello di competenza, e sono di conseguenza associati a costi complessivi elevati. La terapia di condizionamento contribuisce notevolmente al successo dell'HSCT e, in quanto tale, può avere un impatto sui costi post-trapianto, come quelli relativi alla ricaduta post-HSCT, alla tossicità legata al trattamento e alle complicanze precoci e tardive legate al trattamento.

Per valutare i potenziali risparmi sui costi derivanti dall'uso del treosulfan come regime di condizionamento prima dell'HSCT, è importante identificare i principali fattori di costo della terapia di condizionamento e dell'HSCT.

Le sezioni che seguono forniscono una panoramica della letteratura che riporta i costi associati alla terapia di condizionamento e all'HSCT, ed evidenziano come il regime a base di treosulfan possa potenzialmente portare a un minore utilizzo delle risorse sanitarie e a risparmi sui costi.

Ad oggi non sono stati individuati specifici studi di *Health Technology Assessment* (HTA) e farmacoeconomici condotti in Italia o in altri paesi in riferimento al Treosulfan.

Trecondi® rappresenta pertanto il primo farmaco a base di treosulfan con indicazione approvata nell'ambito del regime di condizionamento del trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) del bambino e dell'adulto affetti da patologia oncologica e non oncologica ad alto rischio di tossicità.

Obiettivo dello studio presentato.

L’obiettivo dello studio farmaco-economico qui di seguito riportato è quello di valutare l’impatto in termini di costo-efficacia di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE) rispetto al trattamento di condizionamento con busulfano in combinazione con fludarabina in pazienti adulti con patologie maligne. In particolare, nell’analisi sono state considerate la leucemia mieloide acuta (LMA) e la sindrome mielodisplastica (SMD). Al fine di valutare la sostenibilità economica dell’introduzione sul mercato di treosulfan in combinazione con fludarabina da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è stata inoltre condotta una analisi di impatto sul budget considerando non solo i costi di acquisizione dei farmaci ma anche il costo derivante dal percorso diagnostico terapeutico dei pazienti con LMA e SMD.

Tipologia dell'analisi economica impiegata e motivazioni della Scelta.

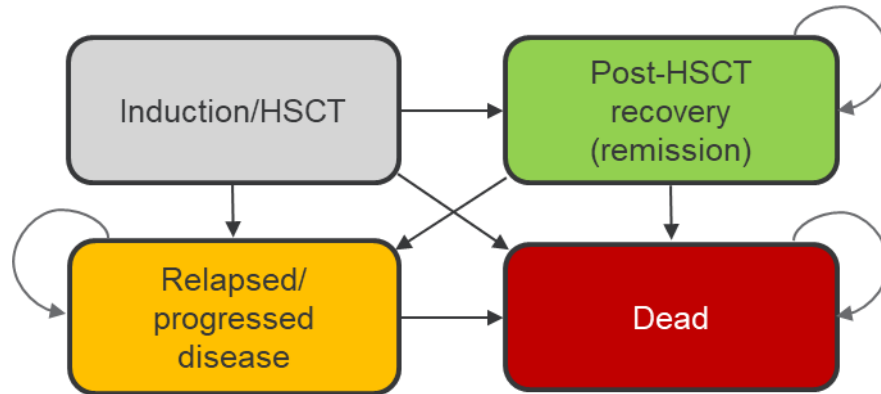
L’analisi di costo-efficacia è stata condotta attraverso lo sviluppo di un modello di costo-utilità, dunque considerando come misura di outcome principale il Quality Adjusted Life Year (QALY).

Le due coorti teoriche di pazienti di età ≥ 60 anni con LMA e SMD sono state raggruppate e seguite nel tempo mediante un modello di sopravvivenza partizionato (partitioned survival model).

Il modello impiegato per l’analisi di costo-utilità è riportato in [figura 1](#); i pazienti entrano nel modello dopo aver ricevuto un TCSE ed il passaggio agli stati di salute è determinato dalle curve di sopravvivenza libera da eventi (event-free survival - EFS) e di sopravvivenza globale (overall survival – OS). Nel modello di sopravvivenza partizionato la coorte teorica raggruppata di pazienti con LMA e SMD ha la possibilità di muoversi tra 3 stati di salute esaustivi e mutualmente esclusivi: recupero/remissione post-TCSE (stato EFS), ricaduta di malattia o progressione di malattia e morte.

Poiché il treosulfan rappresenta una terapia di condizionamento che influisce sull’efficacia del TCSE e costituisce una procedura terapeutica con costi considerevoli e impatti a lungo termine, un modello ad albero decisionale non sarebbe stato in grado di catturarne con precisione i benefici a lungo termine. Inoltre, il modello di sopravvivenza partizionato ha il vantaggio di non dover sottostare ad ipotesi più restrittive di norma presenti nei modelli markoviani come ad esempio la necessità di trasformare i dati osservati in probabilità di transizione.

Figura 1 - Schema di partitioned survival model per la coorte teorica di pazienti di età ≥ 60 anni con LMA e SMD post TCSE



Punto di vista dell'analisi effettuata e orizzonte temporale

Entrambe le analisi sono state effettuate nella prospettiva del SSN, sono stati dunque considerati i soli costi diretti sanitari (costo visite, trattamenti, monitoraggio, gestione eventi avversi etc.). Nessun costo indiretto è stato preso in considerazione.

Al fine di catturare costi e benefici di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del TCSE e poiché il TCSE rappresenta un trattamento potenzialmente curativo, per l'analisi di costo-utilità è stato ipotizzato un orizzonte temporale lifetime (40 anni).

Con riferimento all'analisi di impatto sul budget è stato considerato un orizzonte temporale pari a 5 anni. Vista l'incertezza sui cambiamenti futuri del mercato, non si è ritenuto necessario un orizzonte temporale più lungo.

Sia i costi che gli outcomes sono stati scontati ad un tasso del 3% annuo come comunemente assunto in analisi di questo genere¹.

¹ Associazione Italiana Economia Sanitaria (AIES), Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. Politiche Sanitarie, 2009. 10(2): p. 91-99.

Trattamenti di confronto individuati per le analisi comparative e motivazioni della scelta dei competitors.

Poiché non risultano disponibili linee guida sulla scelta dei regimi di condizionamento ottimali, la pratica clinica risulta variabile tra i vari paesi. Ciò è dovuto principalmente alla mancanza di prove comparative derivanti da studi clinici controllati randomizzati di fase 3,4. I dati del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* indicano l’irradiazione corporea totale, busulfano in combinazione con ciclofosfamide o fludarabina e fludarabina in combinazione con melfalan come i regimi di condizionamento più comunemente utilizzati per i pazienti con LMA e SMD sottoposti a TCSE mieloablattiva o a intensità ridotta⁵ (Figura 2). La combinazione a dose ridotta di busulfano e fludarabina rappresenta uno dei regimi di condizionamento a intensità ridotta più frequentemente utilizzato e ampiamente accettato, in particolare per i pazienti con LMA e SMD^{6,7,8}. Di conseguenza, tale combinazione è risultata essere il competitor selezionato nello studio clinico MC-FludT.14/L9,10.

² Gyurkocza, B. and B.M. Sandmaier, Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*, 2014. 124(3): p. 344-53.

³ Kroger, N., et al., Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2016. 374(1): p. 43-53.

⁴ Gratwohl, A., The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(6): p. 749-56.

⁵ D'Souza, A. and C. Fretham. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides. 2018; Available from: <https://www.cibmtr.org>.

⁶ Kröger, N., D.W. Beelen, and D.A.f.K.-u.B.e.V. für die DAG-KBT. Conditioning. Allogeneic stem cell transplantation [In German]. 2018; Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/allgemeine-anforderungen/@_@guideline/html/index.html.

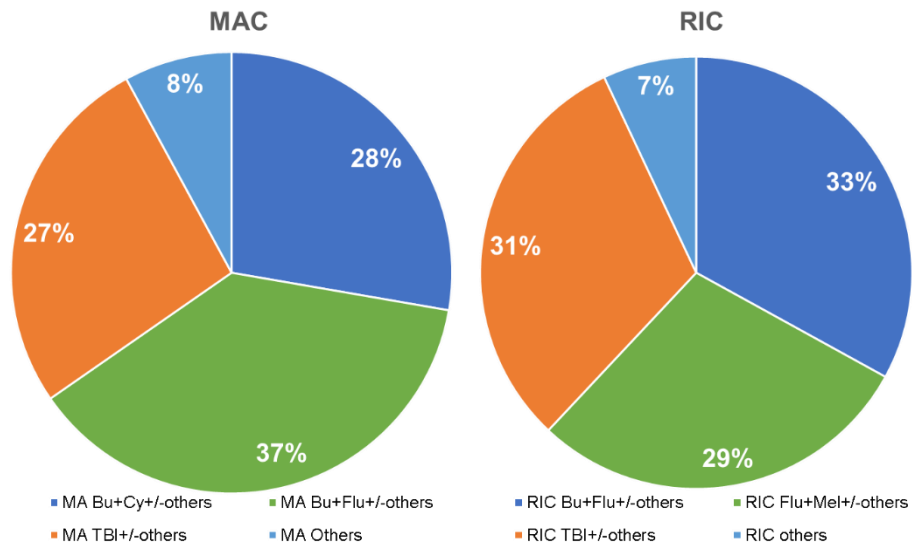
⁷ Gorin, N.C., et al., Results of genoidentical hemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning for acute myelocytic leukemia: higher doses of stem cells infused benefit patients receiving transplants in second remission or beyond--the Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, 2006. 24(24): p. 3959-66.

⁸ Kroger, N., et al., Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*, 2003. 82(6): p. 336-42.

⁹ Medac, MC-FludT.14/L Trial II - Clinical Study Report. 2018.

¹⁰ Beelen, D.W., et al., Final Results of a Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Treosulfan/Fludarabine to Reduced Intensity Conditioning with Busulfan/Fludarabine Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly or Comorbid Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Blood*, 2017: p. 130:521.

Figura 2 - Regimi di condizionamento comunemente usati in LMA e SMD sottoposti a TCSE. Dati CIBMTR 2007-2017



Fonte: DiSouza et al 2018¹¹

Abbreviazioni: allo, allogeneic; bu, busulfan; cy, cyclophosphamide; CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research; flu, fludarabine; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MAC, myeloablative conditioning; Mel, melphalan; RIC, reduced-intensity conditioning; TBI, total body irradiation.

¹¹ D'Souza, A. and C. Fretham. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides. 2018; Available from: <https://www.cibmtr.org>

Fonte dei dati di efficacia e indicatori di efficacia utilizzati.

Le evidenze di efficacia impiegate in questa analisi derivano dallo studio clinico MC-FludT.14/L^{12,13}. Lo studio clinico MC-FludT.14/L è uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, internazionale di non inferiorità per valutare l'efficacia e la sicurezza di treosulfan in combinazione con fludarabina rispetto a busulfano a dose ridotta in combinazione con fludarabina come terapia di condizionamento per il TCSE allogenico negli adulti con LMA e SDM considerati non ideali alla terapia di condizionamento standard. Con un totale di 570 pazienti randomizzati, questo studio rappresenta il più grande RCT prospettico mai eseguito per il confronto di due regimi di condizionamento.

La popolazione di pazienti considerata nel modello conserva le caratteristiche della popolazione arruolata nello studio clinico MC-FludT.14/L ([Tabella 1](#)).

¹² Medac, MC-FludT.14/L Trial II - Clinical Study Report. 2018.

¹³ Beelen, D.W., et al., Final Results of a Prospective Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Treosulfan/Fludarabine to Reduced Intensity Conditioning with Busulfan/Fludarabine Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly or Comorbid Patients with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Blood*, 2017: p. 130:521.

Tabella 1- Caratteristiche della popolazione utilizzata nel modello (pazienti con LMA e SMD raggruppati)

Variabile	Busulfano	Treosulfan	Totale
N	283	268	551
N (maschi)	173	162	335
N (femmine)	110	106	216
Sesso (maschi)	61,13%	60,45%	60,80%
Sesso (femmine)	38,87%	39,55%	39,20%
Età (media)	59,9	59,3	59,6
Età (SD)	6,0	6,5	6,3
Peso (media), kg	79,4	80,9	80,2
Peso (SD), kg	17,7	16,7	17,3
n (MRD)	68	62	130
n (MUD)	215	206	421
% (MRD)	24,03%	23,13%	23,59%
% (MUD)	75,97%	76,87%	76,41%
BSA (media), m ²	1.921	1.942	1.931
BSA (SD), m ²	0.241	0.227	0.235
RBC dipendenza trasfusionale, n (No)	219	216	435
RBC dipendenza trasfusionale, n (Si)	64	52	116
RBC dipendenza trasfusionale, % (No)	77,39%	80,60%	78,95%
RBC dipendenza trasfusionale, % (Si)	22,61%	19,40%	21,05%

Abbreviazioni: BSA, body surface area; MRD, matched related donor; MUD, matched unrelated donor; RBC, red blood cell; SD, standard deviation.

I dati di *overall survival* (OS) ed *event-free survival* (EFS) provenienti dallo studio clinico MC-FludT.14/L rappresentano gli input chiave del modello.

I dati di sopravvivenza sono stati registrati per la durata della sperimentazione clinica (fino a 1.586 giorni); di conseguenza, al fine di fornire una stima della sopravvivenza per l'intero orizzonte temporale dell'analisi (lifetime), sono stati adattati dei modelli ai dati clinici.

Per la modellizzazione delle curve di OS e EFS per prima cosa è stata valutata l’ipotesi di rischi proporzionali e l’analisi visiva ha rigettato tale ipotesi. La selezione dei modelli di sopravvivenza è stata effettuata dall’unità di supporto alle decisioni del NICE¹⁴. L’adeguatezza dei modelli è stata valutata attraverso 3 elementi: statistiche AIC e BIC, ispezione visiva ed expert opinion. I modelli sono stati selezionati principalmente sulla base delle statistiche AIC e BIC; tali valori sono illustrati nelle tabelle 2 e 3 rispettivamente per la OS e la EFS di treosulfan, mentre nelle tabelle 4 e 5 sono riportati i valori di AIC e BIC rispettivamente per la OS e la EFS di busulfano.

Tabella 2 - Bontà di adattamento dei modelli nella coorte raggruppata LMA + SDM raggruppata per treosulfan: OS

<i>Population</i>	LMA + SDM	
<i>Model</i>	AIC	BIC
Exponential	956.20	959.42
Weibull	952.25	958.69
Lognormal	946.78	953.22
Loglogistic	950.17	956.61
Gompertz	946.17	952.61
Gamma	946.90	956.56
MCM Weibull	948.18	957.83
MCM Log-normal	946.39	956.04
NMCM Weibull	947.82	957.47
NMCM Log-normal	946.34	955.99

Abbreviazioni: AIC, Akaike information criterion; AML, acute myeloid leukaemia; BIC, Bayesian information criterion; MCM, mixture-cure model; MDS, myelodysplastic syndrome; NMCM, non-mixture-cure model

¹⁴ National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit (NICE DSU). TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data.

Tabella 3 - Bontà di adattamento dei modelli nella coorte raggruppata LMA + SDM raggruppata per treosulfan: EFS

Population	LMA + SDM	
Model	AIC	BIC
Exponential	1141.10	1144.32
Weibull	1119.22	1125.66
Lognormal	1106.67	1113.12
Loglogistic	1114.05	1120.49
Gompertz	1099.75	1106.19
Gamma	1091.17	1100.83
MCM Weibull	1103.08	1112.73
MCM Log-normal	1091.38	1101.02
NMCM Weibull	1101.69	1111.34
NMCM Log-normal	1090.70	1100.34

Abbreviazioni: AIC, Akaike information criterion; AML, acute myeloid leukaemia; BIC, Bayesian information criterion; MCM, mixture-cure model; MDS, myelodysplastic syndrome; NMCM, non-mixture-cure model

Tabella 4 - Bontà di adattamento dei modelli nella coorte raggruppata LMA + SDM raggruppata per busulfano: OS

Population	LMA + SDM	
Model	AIC	BIC
Exponential	1039.94	1043.06
Weibull	1039.12	1045.37
Lognormal	1026.82	1033.07
Loglogistic	1033.37	1039.61
Gompertz	1025.49	1031.73
Gamma	1016.39	1025.76
MCM Weibull	1017.60	1026.97
MCM Log-normal	1010.96	1020.33
NMCM Weibull	1016.60	1025.97
NMCM Log-normal	1010.76	1020.13

Abbreviazioni: AIC, Akaike information criterion; AML, acute myeloid leukaemia; BIC, Bayesian information criterion; MCM, mixture-cure model; MDS, myelodysplastic syndrome; NMCM, non-mixture-cure model

Tabella 5 - Bontà di adattamento dei modelli nella coorte raggruppata LMA + SDM raggruppata per busulfano: EFS

Population	LMA + SDM	
Model	AIC	BIC
Exponential	1293.49	1296.62
Weibull	1281.64	1287.89
Lognormal	1265.20	1271.45
Loglogistic	1272.44	1278.69
Gompertz	1260.34	1266.59
Gamma	1250.91	1260.28
MCM Weibull	1261.35	1270.72
MCM Log-normal	1250.60	1259.97
NMCM Weibull	1259.46	1268.83
NMCM Log-normal	1250.23	1259.60

Abbreviazioni: AIC, Akaike information criterion; AML, acute myeloid leukaemia; BIC, Bayesian information criterion; MCM, mixture-cure model; MDS, myelodysplastic syndrome; NMCM, non-mixture-cure model

Sulla base delle raccomandazioni fornite dall'unità di supporto alle decisioni del NICE¹⁵, per ciascun braccio è stato considerato lo stesso tipo di modello, ovvero il modello di cura log-normale non misto. Tale modello è stato scelto in quanto ad esso corrispondeva il più basso valore di AIC e BIC per la EFS nella popolazione raggruppata LMA + SDM per entrambi i bracci di trattamento, nonché il più basso valore di AIC e BIC per la OS di busulfano. Il modello di cura log-normale non misto era risultato anche il secondo modello più adatto per la OS di treosulfan. I grafici dei modelli di sopravvivenza rispetto ai dati di sopravvivenza provenienti dallo studio clinico sono illustrati nelle [figure 3, 4, 5 e 6](#).

¹⁵ National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit (NICE DSU). TSD 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials – extrapolation with patient-level data.

Figura 3 - Estrapolazione della sopravvivenza a lungo termine della curva EFS per la popolazione LMA + SDM - treosulfan

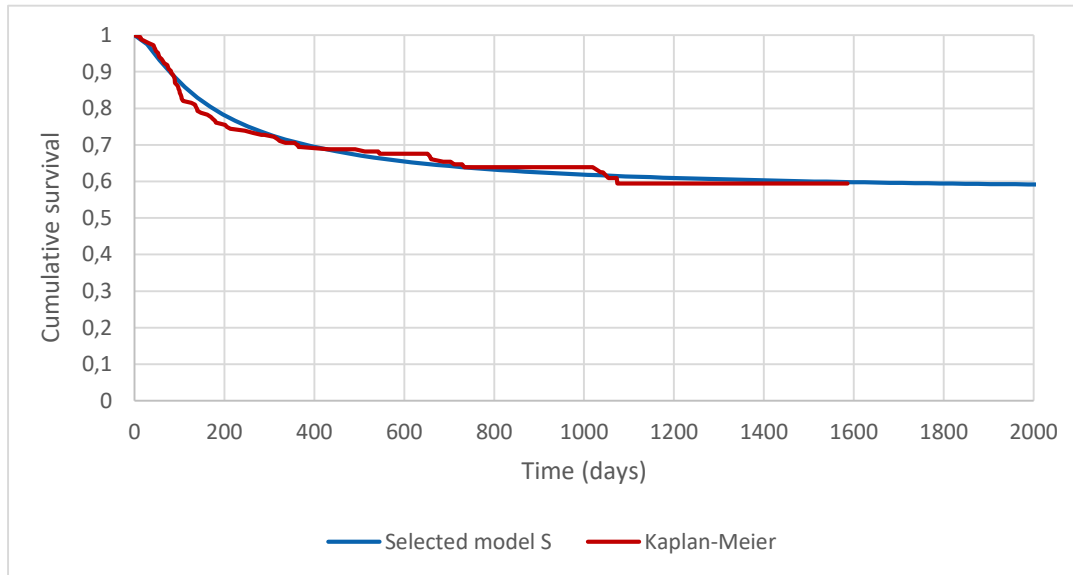


Figura 4 - Estrapolazione della sopravvivenza a lungo termine della curva EFS per la popolazione LMA + SDM - busulfano

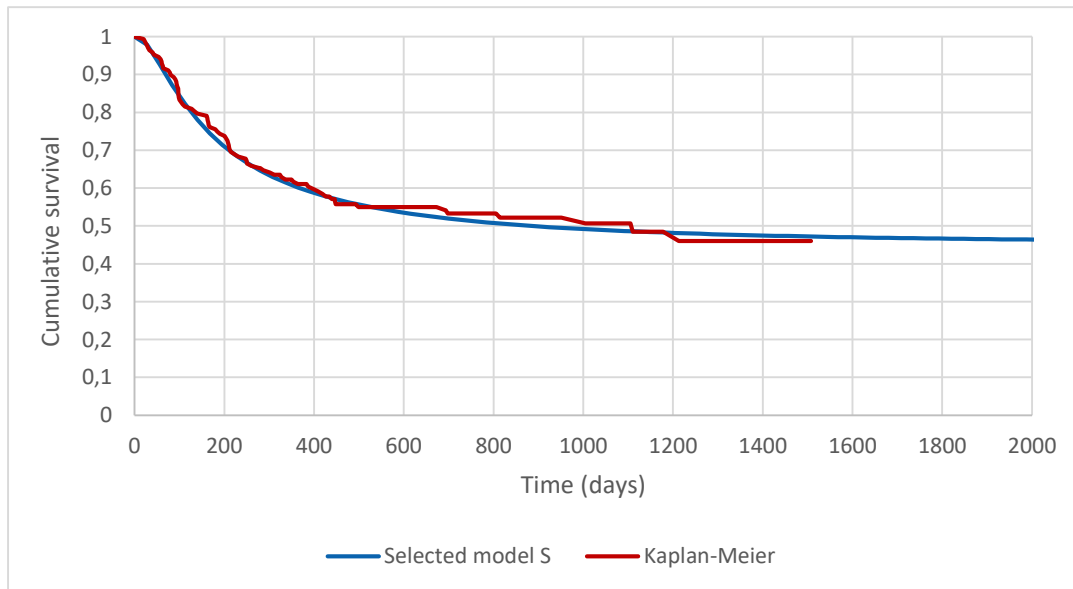


Figura 5 - Estrapolazione della sopravvivenza a lungo termine della curva OS per la popolazione LMA + SDM - treosulfan

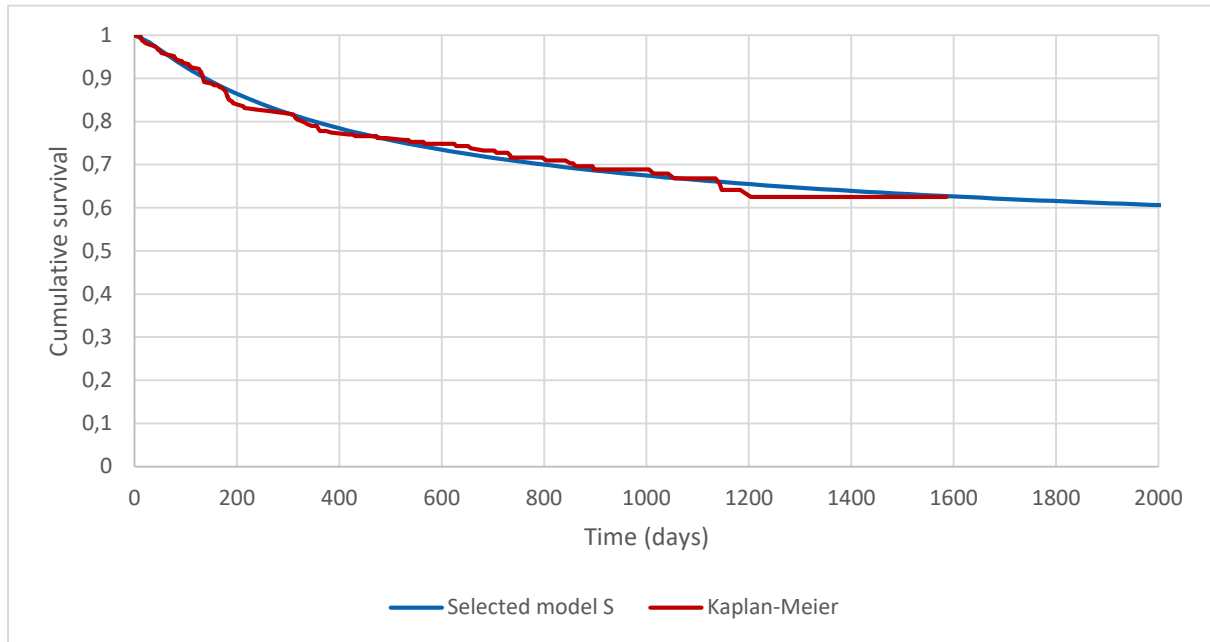
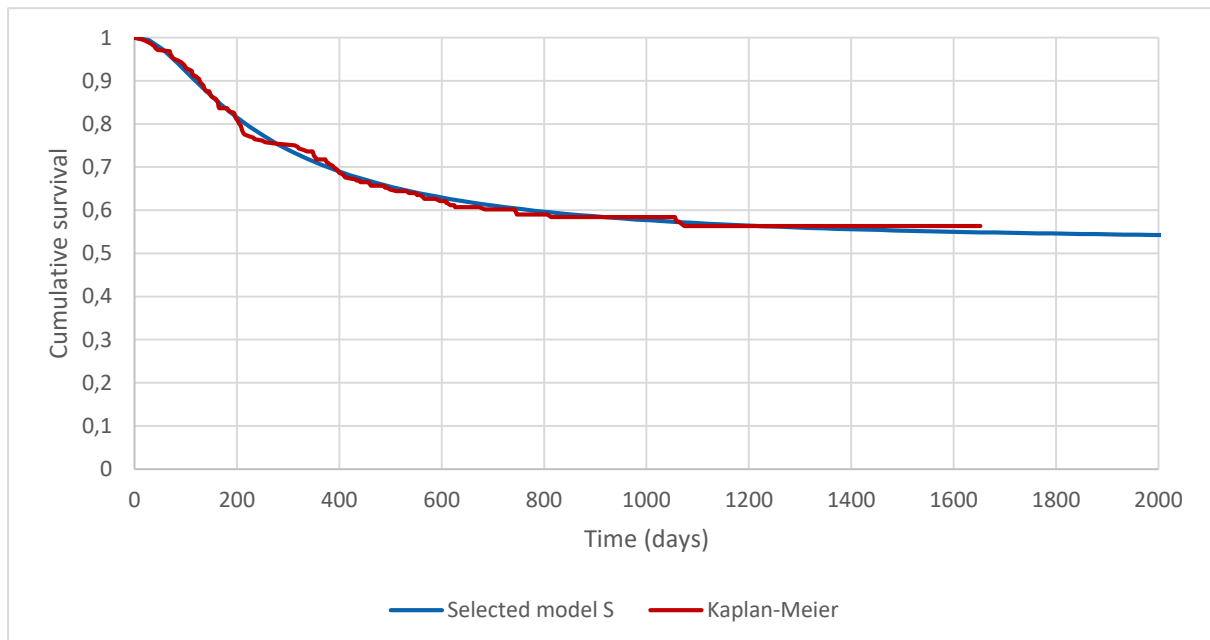


Figura 6 - Estrapolazione della sopravvivenza a lungo termine della curva OS per la popolazione LMA + SDM - busulfano



Mortalità a lungo termine

Poichè il TCSE è un trattamento potenzialmente curativo, il modello considera un “punto di cura” a 5 anni dal trapianto e questo è risultato appropriato dal team di clinici con esperienza nel trattamento della LMA e della SDM. Questo dato è stato ulteriormente confermato da un secondo gruppo di esperti il quale ha affermato che l’eziologia del TCSE non è il principale fattore di mortalità a lungo termine in seguito al trapianto ma risultano esserci altri fattori come le complicanze o esiti a lungo termine relativi al TCSE stesso. Prima di tale punto, la mortalità viene definita dalle curve parametriche di OS e EFS, dopo il punto di cura la mortalità viene determinata tramite le life table per la popolazione generale aggiustate per il tasso di mortalità standardizzato (SMR) per il TCSE.

Gli SMR per i pazienti con TCSE sono stati ottenuti dallo studio di Martin et al. 2010, che ha riportato l’SMR per una coorte di pazienti sottoposti a TCSE per il trattamento di varie patologie, tra cui LMA e SDM¹⁶. Dopo il confronto con il team di esperti clinici, il rapporto di mortalità più appropriato è risultato essere pari a 2,3, l’hazard ratio utilizzato dal NICE nella valutazione di una nuova tecnologia per la LMA¹⁷.

Questo approccio di modellizzazione della mortalità a lungo termine è risultato appropriato per la popolazione LMA + SDM in quanto il team di esperti riteneva che la capacità da parte di una minoranza di pazienti con LMA o SDM di ricaduta molto tempo dopo la procedura di TCSE fosse importante da catturare. Questo è stato ritenuto appropriato dal team di esperti con la giustificazione che la maggior parte della mortalità dopo 5 anni dal trapianto sarebbe attribuibile alla TCSE piuttosto che alla ricaduta da LMA o SDM. Questo approccio è stato utilizzato sia per la OS che per la EFS al fine di tener conto di una piccola popolazione di pazienti con ricaduta tardiva (Figure 7 e 8).

¹⁶ Martin, P.J., et al., Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1011-6.

¹⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA552: Liposomal cytarabine–daunorubicin for untreated acute myeloid leukaemia. Technology Appraisal Guidance (2018). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta552>

Figura 7 - Curve OS e EFS per la popolazione LMA + SDM - treosulfan

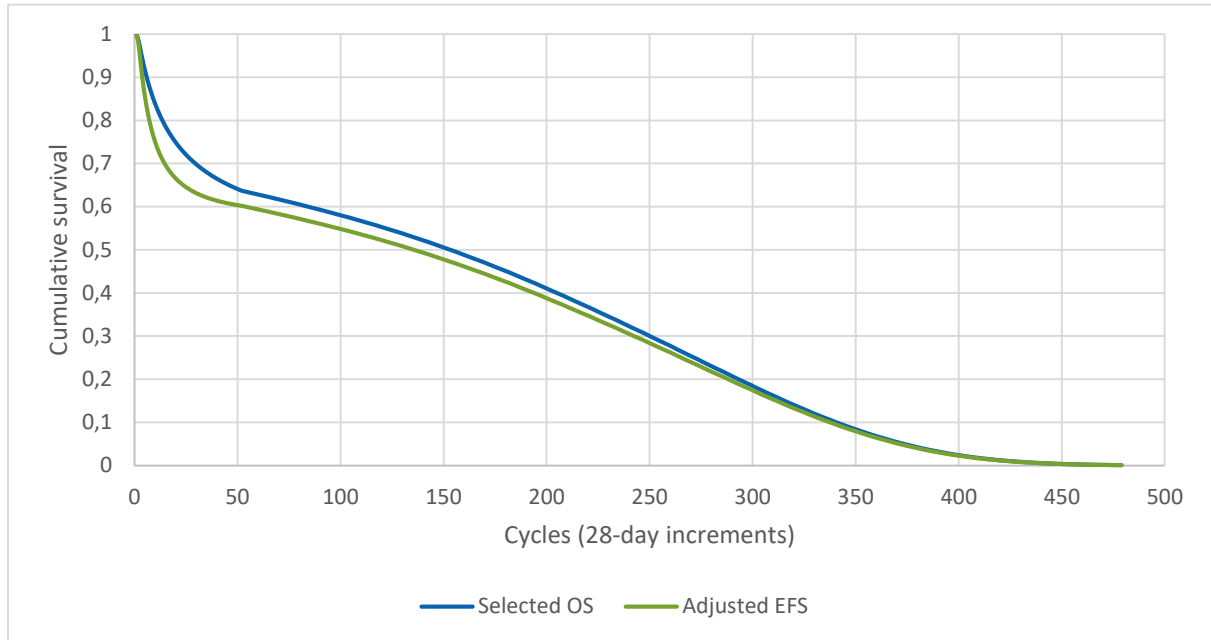
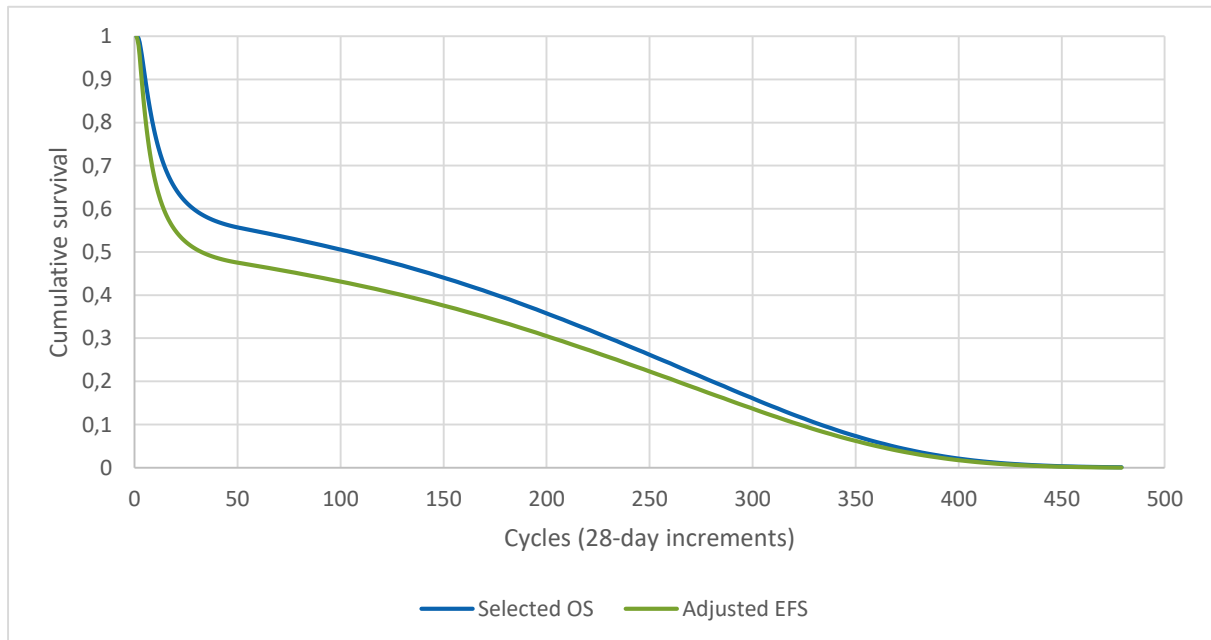


Figura 8 - Curve OS e EFS per la popolazione LMA + SDM - busulfano



Qualità di vita e stima delle utilità

I dati sulla qualità di vita non sono stati raccolti durante lo studio clinico MC-FludT.14/L, pertanto le stime di utilità sono state identificate attraverso una revisione sistematica della letteratura¹⁸.

Per gli stati di salute di induzione/TCSE e recupero post-TCSE le stime di utilità sono state ottenute dal lavoro di Grulke et al. 2012¹⁹; poiché tale studio ha stimato la qualità di vita dei pazienti prima e dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche mediante il questionario EORTC QLQ-C30, si è resa necessaria una mappatura dei risultati del lavoro di Grulke et al. al fine di predire i dati EQ-5D. Per effettuare tale mappatura sono stati raccolti diversi algoritmi²⁵; quello scelto per l’analisi è risultato essere l’algoritmo di Proskorovsky et al. 2014²⁰ in quanto è risultato essere l’algoritmo tale da produrre l’insieme più plausibile di valori EQ-5D mappati per lo studio QLQ-C30 (Grulke et al. 2012). Inoltre, tale algoritmo è stato utilizzato dal NICE nella sua valutazione della nuova tecnologia per il trattamento della leucemia mieloide acuta con oltre il 30% di blasti nel midollo osseo (TA399²¹); tale lavoro del NICE è stato identificato come una fonte di chiave per la stima dell’utilità associata alla ricaduta e alla disutilità degli eventi avversi.

Per la stima delle utilità associate allo stato di salute di ricaduta/progressione, sono state impiegate le valutazioni del NICE TA399²² e TA545²³; i dati EQ-5D anche in questo caso sono stati ottenuti mediante l’algoritmo di Proskorovsky et al. 2014.

Per ciascuna stima di utilità sono stati calcolati dei moltiplicatori di disutilità; tali moltiplicatori sono stati stimati tenendo conto della funzione di utilità della popolazione generale e dell’età media dei pazienti arruolati in ciascuno studio sulla qualità di vita impiegato nell’analisi (Grulke et al. 2012. e TA399 e TA545). I moltiplicatori sono stati successivamente applicati alla funzione di utilità generale della popolazione in modo tale da produrre funzioni di utilità per ciascuno stato di salute in corrispondenza di

¹⁸ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal. Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. Document B. Company evidence submission. May 2019.

¹⁹ Grulke, N., C. Albani, and H. Bailer, Quality of life in patients before and after haematopoietic stem cell transplantation measured with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core Questionnaire QLQ-C30. *Bone Marrow Transplantation*, 2012. 47: p. 473–482

²⁰ Proskorovsky, I., et al., Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. 12: p. 35.

²¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA399: Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. *Technology Appraisal Guidance* (2016). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399>

²² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA399: Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. *Technology Appraisal Guidance* (2016). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399>.

²³ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA545: Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia. *Technology Appraisal Guidance* (2018).

ciascuna età (da 0 a 100 anni). L’approccio del moltiplicatore è stato impiegato sia per le funzioni di utilità di ciascuno stato di salute sia per generare la curva di ricaduta/progressione relativamente al recupero post-TCSE a breve termine (≤ 6 mesi)²⁴.

In tabella 6 sono riassunte le stime di utilità impiegate nel modello per ciascuno stato di salute.

Tabella 6 - Stime di utilità per stato di salute considerate nel modello

Stime di utilità per lo stato di cura funzionale/TCSE	Utilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Induzione/TCSE	0,558	42,5	0,623	Grulke 2012: Proskorovsky 2014
Recupero post-TCSE (breve termine)				
Dimissione	0,660	42,5	0,738	Grulke 2012: Proskorovsky 2014
<=6 mesi	0,756	42,5	0,845	
7-12 mesi	0,818	42,5	0,915	
Recupero post-TCSE (lungo termine)				
Anno 2	0,822	42,5	0,919	Grulke 2012: Proskorovsky 2014
Anno 3	0,822	42,5	0,919	
Anno 4+	0,870	42,5	0,973	
Curato funzionalmente	0,870	42,5	0,973	Assunto uguale all'anno 4+
Stime di utilità per lo stato di ricaduta/progressione				
	Utilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Ricaduta/progressione				
Ricaduta/progressione (LMA)	0,623	75,0	0,809	TA399/TA545: Proskorovsky 2014
Ricaduta/progressione (SDM)	0,623	75,0	0,809	Assunto uguale a LMA

²⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal. Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. Document B. Company evidence submission. May 2019.

È stata condotta una revisione delle letterature²⁵ al fine di ottenere stime sulla qualità della vita associata alla malattia da trapianto contro l’ospite (graft-versus-host disease - GvHD). Nell’analisi è stata applicata una disutilità associata a GVHD pari a 0,12 sulla base dello studio di Kurosawa et al 2016²⁶ (Tabella 7).

Con riferimento agli altri eventi avversi di grado 3-4 inclusi nello studio, le disutilità sono state ottenute dallo studio TA399²⁷ sulla base delle diverse mappature dei dati QLQ-C30 (Tabella 45). Tali disutilità sono state distribuite in base alla durata media di ciascun evento avverso.

Tabella 7 - Stime di disutilità considerate nel modello

Disutilità associate a GvHD	Disutilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
GvHD cronica estesa	-0,120	51,4	-0,139	Kurosawa 2016
GvHD acuta in stadio III-IV	-0,120	51,4	-0,139	Assunto uguale a GvHD cronica
Disutilità associate agli altri eventi avversi	Disutilità	Età media dei pazienti	Moltiplicatore di disutilità	Fonte
Eventi avversi di grado ≥ III	-0,024	75,0	-0,032	TA399/TA545
Infezione grave	-0,024	75,0	-0,032	Assunto uguale alla stima per gli eventi avversi gidi grado ≥ III
Diarrea grave	-0,024	75,0	-0,032	
Grave arrossamento / desquamazione della pelle	-0,024	75,0	-0,032	
Emocromo anormalmente basso	-0,024	75,0	-0,032	

Fonte dei dati di costo e metodi utilizzati per la loro stima

All’interno del modello di costo-utilità sono state considerate le seguenti voci di costo:

- Costo di acquisizione dei farmaci e costo della procedura TCSE
- Costo di gestione e trattamento associati a ciascuno stato di salute
- Costo di gestione degli eventi avversi e del GvHD
- Costo di fine vita

²⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal. Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. Document B. Company evidence submission. May 2019.

²⁶ Kurosawa, S., et al., Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(6): p. 1125-1132

²⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA399: Azacitidine for treating acute myeloid leukaemia with more than 30% bone marrow blasts. *Technology Appraisal Guidance* (2016). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399>.

I costi di somministrazione sono stati esclusi dal modello, in quanto non vi era alcuna differenza nei tempi di somministrazione di treosulfan e busulfano nella sperimentazione clinica (120 minuti); è stato assunto che tali costi fossero stati catturati dalla stima del costo ospedaliero stimato per la procedura TCSE. Nessun costo indiretto è stato valutato in questo modello economico.

Costi di acquisizione dei farmaci e costo della procedura TCSE

Il costo di acquisizione per treosulfan e busulfano sono stati calcolati considerando i regimi di somministrazione presenti nello studio clinico. Il costo del busulfano è stato stimato mediante una media dei costi relativi alle 3 confezioni ponderata per le rispettive quote di mercato e relative all'anno 2018. I trattamenti concomitanti considerati nel modello per i pazienti trattati con busulfano sono risultati i seguenti: fenitoina, fludarabina, Globulina anti-timociti (ATG) (solo per i pazienti con donatore abbinato non collegato - *Matched unrelated donor*), ciclosporina (i.v. e orale), metotrexato e calcio folinato. Tali trattamenti concomitanti sono stati considerati anche per il treosulfan ad eccezione della fenitoina. Ciascun costo di acquisizione è stato calcolato considerando il peso o la superficie corporea (BSA). Il modello ha considerato il peso medio ed il BSA medio presenti nello studio clinico e relativi alla popolazione totale (rispettivamente pari a 80,2 kg e 1,931 m²). Per tutti i trattamenti concomitanti è stato considerato il costo al mg più basso. I costi associati allo spreco non sono stati considerati. La tabella 8 riporta la modalità di somministrazione ed il costo di acquisizione per ciascun trattamento

Tabella 8 - Modalità di somministrazione e costo dei trattamenti

Terapia	Metodo di somministrazione	Regime di dosaggio	Costo della confezione	Dimensione della confezione	Dimensione compressa/flaconcino (mg)	Costo per mg	Dimensione della dose (1)	Dimensione della dose (2)	Numero di dosi (1)	Numero di dosi (2)	Costo (1)	Costo (2)	Costo totale	Fonte
Treosulfan	IV	10 g/m ² at days -4 to -2 prior to Allo-HSCT (within 120 minute period)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€ 12.462,81	Tabella 25 capitolo 8
Busulfano	IV	0.8 mg/kg/day in 4 consecutive days prior to Allo-HSCT (within 120 minute period)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	€ 3.514,17	Tabella 28 e 30 capitolo 8
Fludarabina	IV	30 mg/m ² at days -6 to -2 prior to Allo-HSCT (within 30 minute period)	€ 571,49	5,0	50,0	€ 2,29	30,0	-	5,0	-	€ 662,13	-	€ 662,13	Farmadati 2019
Globulina anti-timociti (ATG)	IV	10 mg/kg at days -4 to -2 prior to Allo-HSCT (Grafalon) or 2.5 mg/kg at days -2 and -1 prior to Allo-HSCT (Thymoglobuline)	€ 238,99	1,0	25,0	€ 9,56	2,5	-	2,0	-	€ 3.833,40	-	€ 2.928,97	
Ciclosporina	IV	3 mg/kg/day IV at start (day -1 before and day of Allo-HSCT)	€ 142,27	10,0	50,0	€ 0,28	3,0	-	2,0	-	€ 136,92	-	€ 136,92	
Ciclosporina	Oral	5 mg/kg/day oral (days +1, +3 and +6)	€ 122,98	30,0	100,0	€ 0,04	5,0	-	3,0	-	€ 49,31	-	€ 49,31	
Methotrexato	IV	15 mg/m ² /day (dose 1 at day +1 after Allo-HSCT) then 10 mg/m ² /day (doses 2 and 3 at days +3 and +6 after Allo-HSCT)	€ 220,00	1,0	100,0	€ 2,20	15,0	10,0	1,0	2,0	€ 63,72	€ 84,96	€ 148,69	
calcio folinato	IV	15 mg/m ² (dose 1 at day +1 after Allo-HSCT) then 10 mg/m ² /day (doses 2 and 3 at days +3 and +6 after Allo-HSCT)	€ 9,80	1,0	25,0	€ 0,39	15,0	10,0	1,0	2,0	€ 11,35	€ 15,14	€ 26,49	
Fenitoina	Oral	3 x 200 mg at day -5 before Allo-HSCT, then 3 x 100 mg at days -4 to -2 prior to Allo-HSCT	€ 1,86	30,0	100,0	€ 0,00	200,0	100,0	3,0	9,0	€ 0,72	€ 1,08	€ 1,80	

Il costo del TCSE è stato stimato mediante il flusso informativo delle Schede di Dimissione Ospedaliera nazionale dal 2014 al 2016. Sono stati selezionati tutti i ricoveri con intervento principale o secondario tra i codici riportati in tabella 9.

Tabella 9 - Codici di intervento considerati per la stima del costo di TCSE

INTERVENTO CHIRURGICO		CODICE
TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO O CELLULE STAMINALI (41.00-41.09)	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO SAI	41.00
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO SENZA DEPURAZIONE	41.01
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO CON DEPURAZIONE	41.02
	TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO SENZA DEPURAZIONE	41.03
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE SENZA DEPURAZIONE	41.04
	TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE SENZA DEPURAZIONE	41.05
	TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DA SANGUE PRELEVATO DA VASI DEL CORDONE OMBELICALE	41.06
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI CON DEPURAZIONE	41.07
	TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE CON DEPURAZIONE	41.08
	TRAPIANTO AUTOLOGO DI MIDOLLO OSSEO CON DEPURAZIONE	41.09
	ASPIRAZIONE DI MIDOLLO OSSEO DA DONATORE PER TRAPIANTO	41.91
	AFERESI DI CELLULE STAMINALI	99.79

Il costo del ricovero per TCSE è risultato essere pari a € 37.401,81.

Tenendo conto dei costi di acquisizione sopra riportati e del costo del TCSE, il costo totale della terapia con treosulfan è risultato pari a € 53.817,14, mentre il costo totale della terapia con busulfano è risultato pari a € 44.870,29.

Costi di gestione e trattamento associati a ciascuno stato di salute

I costi associati a ciascuno stato di salute sono stati caratterizzati dalle seguenti voci di costo:

- costi delle giornate di ospedalizzazione;
- costi di monitoraggio;
- costo delle trasfusioni;
- costo dei farmaci.

Poiché il modello considera cicli da 28 giorni, ciascuna voce di costo sopra elencata è stata stimata per ciclo.

In particolare, con riferimento allo stato di salute di recupero post-TCSE, i costi sono stati considerati distinguendo tra recupero post-TCSE a breve termine (≤ 6 mesi e 7-12 mesi) e recupero post-TCSE a lungo termine (12-24 mesi e > 24 mesi) (Tabella 48). I costi associati agli stati di recupero post-TCSE a breve termine e a lungo termine tra i 12 e i 24 mesi sono stati ottenuti dalla valutazione del NICE TA545 e convertiti in valori in euro, in quanto dalla letteratura non sono emersi dati relativi al contesto nazionale. Il costo associato al recupero post-TCSE a lungo termine oltre i 24 mesi è stato individuato mediante il supporto di un team di esperti clinici e valorizzato mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica²⁸. Il costo annuo relativo al monitoraggio dopo i 24 mesi è risultato pari a € 79,32 corrispondente ad un costo per ciclo pari a € 6,10.

Con riferimento al costo dello stato di ricaduta/progressione, i costi sono stati stimati distinguendo tra ricaduta precoce (< 12 mesi) e tardiva (> 12 mesi). I costi associati alla ricaduta sono stati stimati considerando i costi delle giornate di degenza, i costi di monitoraggio, il costo delle trasfusioni (piastrine e globuli rossi) ed i costi associati alla somministrazione dei farmaci.

In particolare, con riferimento ai costi dei farmaci, per le ricadute precoci sono stati considerati i costi di somministrazione della azacitidina, della chemioterapia di salvataggio (mitotraxone, etoposide, citarabina) e della chemioterapia palliativa (hydroxycarbamide); per le ricadute tardive sono stati considerati i costi di somministrazione del regime Flag-IDA (Fludarabina, citarabina, idarubicina e G-CSF) ed il costo di un secondo TCSE, calcolato come costo medio tra il costo totale della terapia con treosulfan ed il costo totale della terapia con busulfano. Le voci di costo impiegate per la valorizzazione dello stato di ricaduta/progressione sono riassunte nelle tabelle 10 e 11. Per il calcolo dei costi dei farmaci somministrati per via endovenosa è stato considerato uno spreco del 100% della parte restante del farmaco.

²⁸ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale.

Tabella 10 - Costi associati allo stato di salute di recupero post-TCSE

Recupero post-TCSE a breve termine	Costo		Fonte	
≤ 6 mesi	€ 5.526,83		NICE TA545 (valori convertiti in euro mediante il tasso di cambio)	
7-12 mesi	€ 3.796,80			
Recupero post-TCSE a lungo termine	Costo		Fonte	
12-24 mesi	€ 1.369,56		NICE TA545 (valori convertiti in euro mediante il tasso di cambio)	
> 24 mesi	€ 6,10		KOL opinion + tariffario nazionale specialistica	
Costi di monitoraggio per recupero post-TCSE a lungo termine > 24 mesi	Costo unitario	Frequenza	Fonte costo	Fonte frequenza
Analisi del sangue	€ 5,78	1	Tariffario nazionale specialistica codici 90.62.2 e 91.49.2	Expert opinion (1 test ogni 4 mesi)
Visita di ematologia	€ 20,66	1	Tariffario nazionale specialistica codice 89.7	
Frequenza dei test per anno	-	3	-	

Tabella 11 - Costi di ospedalizzazione, monitoraggio e trasfusione associati allo stato di salute di ricaduta/progressione

<i>Ricaduta/Progressione</i>					
Risorsa	Frequenza/ciclo	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte frequenza	Fonte costo
Giorno di ricovero	2,61	€ 674,00	€ 1.759,14	TA399	Libro verde sulla spesa pubblica (costo medio per giornata di degenza a livello nazionale) ²⁹
Test di monitoraggio	Frequenza/ciclo	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte frequenza	Fonte costo
Biopsia del midollo osseo	0,03	€ 48,86	€ 1,47	TA399	Tariffario nazionale specialistica codice 41.31
Macchie di sangue periferico	0,74	€ 3,42	€ 2,53		Tariffario nazionale specialistica codice 90.63.4
Analisi del sangue	8,33	€ 5,78	€ 48,15		Tariffario nazionale specialistica codici 90.62.2 e 91.49.2
Estrazioni di DNA e RNA per test molecolari	0,15	€ 59,05	€ 8,86		Tariffario nazionale specialistica codice 91.36.5
Totale per ciclo			€ 61,00		
Trasfusioni di sangue	Frequenza/ciclo	Costo unitario	Costo per ciclo	Fonte frequenza	Fonte costo
Globuli rossi	4,78	€ 164,54	€ 803,80	TA399	Lucioni et al. 2013 ³⁰ (aggiornato al 2018)
Piastrine	5,85	€ 695,98	€ 4.161,60		
Totale per ciclo			€ 4.964,86		

²⁹ Ministero dell'Economia e delle Finanze Commissione Tecnica per la Finanza Pubblica. Libro verde sulla spesa pubblica. Disponibile online al link: http://www.mef.gov.it/ministero/commissioni/ctfp/documenti/Libro_verde_spesa_pubblica.pdf

³⁰ Lucioni, C., et al., Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. Am J Blood Res, 2013. 3(3): p. 246-59

Tabella 12 - Costi dei trattamenti somministrati ai pazienti nello stato di salute di ricaduta/progressione

Azacidina	Dimensione della dose (mg/m ²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo tot/dose
VIDAZA*SC 1FL 100MG 25MG/ML	30	57,93	€ 527,28	1	€ 527,28	100,00	€ 5,27	172,62%	1,00	€ 527,28	42,07	42,07	€ 305,45	€ 221,83	€ 527,28
Citarabina (per Flag-IDA)	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
CITARABINA ACC*INIET 1FL 50ML ACCORD HEALTHCARE ITALIA Srl	2000	3862,00	€ 19,50	1	€ 19,50	5000	€ 0,004	129,47%	1,00	€ 19,50	1138,00	1138,00	€ 15,06	€ 4,44	€ 19,50
Citarabina (per la chemioterapia di salvataggio)	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
CITARABINA ACC*INIET 1FL 50ML ACCORD HEALTHCARE ITALIA Srl	1000	1931,00	€ 19,50	1	€ 19,50	5000	€ 0,004	258,93%	1,00	€ 19,50	3069,00	3069,00	€ 7,53	€ 11,97	€ 19,50
Idarubicina	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
ZAVEDOS*EV 1FL 10MG 10ML PFIZER ITALIA Srl	8	15,45	€ 263,77	1	€ 263,77	10,00	€ 26,38	64,73%	2,00	€ 527,54	4,55	4,55	€ 407,47	€ 120,07	€ 527,54
GCSF	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
NIVESTIM*SC EV 1SIR 48MU 0,5ML PFIZER ITALIA Srl	5	401,00	€ 147,99	1	€ 147,99	480	€ 0,31	119,70%	1,00	€ 147,99	79,00	79,00	€ 123,63	€ 24,36	€ 147,99
Mitoxantrone	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
MITOXANTRONE ACC*EV 10ML 2MG/ML ACCORD HEALTHCARE ITALIA Srl	8	15,45	€ 138,47	1	€ 138,47	20	€ 6,92	129,47%	1,00	€ 138,47	4,55	4,55	€ 106,95	€ 31,52	€ 138,47
Etoposide	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
ETOPOSIDE ACC*1FL 10ML 20MG/ML ACCORD HEALTHCARE ITALIA Srl	100	193,10	€ 21,23	1	€ 21,23	100,00	€ 0,21	51,79%	2,00	€ 42,46	6,90	6,90	€ 41,00	€ 1,46	€ 42,46
Melfalan	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
ALKERAN*EV 1FL 50MG+1F 10ML ASPEN PHARMA TRADING LIMITED	30	57,93	€ 105,31	1	€ 105,31	50,00	€ 2,11	86,31%	2,00	€ 210,62	42,07	42,07	€ 122,01	€ 88,61	€ 210,62
Fludarabina	Dimensione della dose (mg/m²)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione della dose (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di fiale richiesto	Costo totale	Restante (mg)	Spreco (mcg)	Costo dose	Costo dello spreco	Costo totale/dose
FLUDARABINA 50mg/2ML - EV - 5FL AUROBINDO PHARMA ITALIA Srl	30	57,93	€ 571,49	5	€ 114,30	50,00	€ 2,29	86,31%	2,00	€ 228,60	42,07	42,07	€ 132,43	€ 96,17	€ 228,60
Hydroxycarbamide	Dimensione della dose (mg/kg)	Dose totale (mg)	Costo confezione	Dimensione della confezione	Costo dell'unità	Dimensione delle capsule (mg)	Costo per mg	% della dose coperta per flaconcino	Numero di capsule richiesto	Costo totale/giorno	Costo totale/dose				
ONCO CARBIDE*20CPS 500MG TEOFARMA Srl	40	3208,00	€ 8,91	20	€ 0,45	500	€ 0,00	15,59%	6,00	€ 2,67	€ 74,84				

Costi di gestione degli eventi avversi

All'interno di questa analisi è stato considerato il costo dell'innesto contro la malattia dell'ospite (*graft versus host disease* – GvHD) distinguendo il GvHD cronico esteso dal GvHD acuto in stadio III-IV. Poiché dalla letteratura nazionale non è emerso alcuno studio di valutazione economica che riportasse il costo di questo evento, la valorizzazione di entrambi i GvHD è stata effettuata mediante lo studio francese di Robin et al. 2017³¹, impiegato anche nello studio di Costo-efficacia condotto in UK dal NICE³². Al fine di prevenire una potenziale sovrastima dei costi di GvHD, il costo del GvHD cronico è stato ottenuto come differenza di costo tra il gruppo con e senza GvHD cronico, mentre il costo per il GvHD acuto è stato ottenuto come differenza di costo tra i pazienti con GvHD acuto in fase 0-1 ed i pazienti con GvHD acuto in fase II-IV (Tabella 13).

Per il GvHD cronico ed il GvHD esteso in stadio III-IV sono state utilizzate rispettivamente una durata media di 9 e 2,5 mesi sulla base dello studio TA545 e dell'opinione di clinici esperti. Poiché il GvHD cronico non può verificarsi fino al giorno 100, le stime di incidenza utilizzate riflettono gli eventi avvenuti tra il giorno 100 ed il giorno 731, mentre le stime di incidenza degli eventi acuti fanno riferimento ai primi 100 giorni.

Oltre ai costi del GvHD sono stati considerati i costi degli eventi avversi di grado ≥ 3 per i quali risultava, da trial clinico, una occorrenza pari almeno all'1% (Tabella 14). Le stime di incidenza per tali eventi avversi fanno riferimento ai primi 28 giorni. I costi per ciascun evento avverso sono stati ottenuti dalla letteratura nazionale o dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti³³. Per tutti gli eventi avversi è stato considerato il costo del ricovero, ad eccezione del rash, in quanto secondo l'opinione dei clinici esperti i pazienti con rash non richiedono una degenza in ospedale ma vengono trattati con terapie steroidee sistemiche.

³¹ Robin, C., et al., Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis*, 2017. 17(1): p. 747

³² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal. Treosulfan with fludarabine for malignant disease before allogeneic stem cell transplant [ID1508]. Document B. Company evidence submission. May 2019.

³³ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero

Tabella 13 - Costo del GvHD cronico e acuto

	Costo medio annuo 2015 (Robin et al. 2017)	Costo medio annuo attualizzato al 2018
GvHD cronica estesa		
GvHD non cronica	€ 101.858	€ 103.997,02
GvHD cronica	€ 108.458	€ 110.735,62
Differenza (eccesso)	-	€ 6.738,60
GvHD acuta		
GvHD acuta grado 0-I	€ 96.278	€ 98.299,84
GvHD acuta grado II-IV	€ 113.043	€ 115.416,90
Differenza (eccesso)	-	€ 17.117,07

Tabella 14 - Stime di incidenza cumulativa per trattamento e costo per ciascun evento avverso considerato nell'analisi

Evento avverso	Busulfano	Treosulfan	Durata (giorni)	Costo per evento	Fonte durata	Fonte costo
GvHD cronico esteso	26,70%	19,70%	273,9	€ 6.738,60	Circa 9 mesi (TA545)	34
GvHD acuto in stadio III-IV	8,10%	6,40%	76,1	€ 17.117,07	Circa 2,5 mesi (TA545)	
Mucosite orale	6,00%	4,40%	2,2	€ 310,00	Analisi dei costi UK (NHS 2017/18)	35
Nausea	4,90%	2,60%	3,3	€ 375,00		
Diarrea	0,70%	1,10%	3,3	€ 2.465,00		
Vomito	1,40%	0,40%	3,3	€ 1.712,00		
Aumento dell'alanina aminotransferasi	2,80%	4,80%	15,1	€ 2.159,00	Basato sull'analisi dei dati a livello di paziente dello studio di fase III	37
Aumento dell'aspartato aminotransferasi	2,10%	4,10%	8,7	€ 2.159,00		
Neutropenia febbrile	4,90%	4,40%	4,1	€ 2.387,75		
Sepsi	0,40%	2,20%	6,1	€ 5.493,00	Analisi dei costi UK (NHS 2017/18)	DRG 576
Infezione polmonare	0,70%	1,10%	5,4	€ 2.924,50		Media DRG 89 e 90
Anoressia	1,40%	1,50%	3,2	€ 2.275,00		Media DRG 296, 297 e 428
Sincope	1,40%	0,00%	2,0	€ 1.698,50		Media DRG 141 e 142
Rash maculo-papulare	1,10%	0,70%	16,0	€ 15,93	Basato sull'analisi dei dati a livello di paziente dello studio di fase III	Cetirizina (10mg/day) + doxiciclina (100mg/day) + desametasone (4mg/day) per 7 giorni. ³⁹

³⁴ Robin, C., et al., Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. BMC Infect Dis, 2017. 17(1): p. 747

³⁵ Mickisch, G., et al., Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. Br J Cancer, 2010. 102(1): p. 80-6

³⁶ Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012, Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero

³⁷ Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2017;18(1):49-58.

³⁸ Lazzaro, C., et al., An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (nab-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study. Clinicoecon Outcomes Res, 2013. 5: p. 125-35

³⁹ Favaretto, A., et al., Il costo degli eventi avversi associati ad afatinib, erlotinib e gefitinib nel trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione EGFR. Glob Reg Health Technol Assess, 2017. 4(1): p. e187-e196.

Costo di fine vita

Il costo per la terapia di fine vita considerato nel modello è stato ottenuto dalla letteratura ed è risultato pari a € 1.194,36⁴⁰.

Metodologia statistica e analisi di sensibilità

Al fine di considerare la variabilità intrinseca dei dati utilizzati nel modello, sono state condotte un'analisi di sensitività probabilistica (PSA) e un'analisi di sensitività deterministica (DSA). La prima è stata condotta secondo un approccio probabilistico [*Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA)*], facendo variare tutti i parametri contemporaneamente, ciascuno secondo una determinata distribuzione probabilistica. La scelta della distribuzione probabilistica è stata attribuita applicando quanto generalmente riportato per lo sviluppo dei modelli probabilistici nelle valutazioni economiche, distinguendo tra costi (distribuzione gamma) e parametri epidemiologici (distribuzione beta)⁴¹. Inoltre, sono state effettuate 1.000 simulazioni Montecarlo al fine di rappresentare graficamente tanto il piano di costo-efficacia che la *Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC)*.

La seconda analisi prevede un approccio deterministico ad una via in cui i risultati del modello sono ottenuti facendo variare un parametro del modello alla volta in funzione della variabilità riscontrata in letteratura o assunta dagli autori. In questa analisi è stata assunta una variazione del 20% per ciascun parametro.

⁴⁰ Johnston, K., et al., Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). *Eur J Cancer*, 2012. 48(14): p. 2175-82

⁴¹ Briggs A, Claxton K, and Sculpher M, *Decision modelling for health economic evaluation*. 2007, New York.

Risultati

Risultati di costo-efficacia

In tabella 53 sono riportati i risultati del confronto di treosulfan in combinazione con fludarabina come parte del trattamento di condizionamento prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (AlloTCSE) rispetto al trattamento di condizionamento con busulfano in combinazione con fludarabina.

Rispetto al busulfano, il treosulfan rappresenta l'alternativa meno costosa (-€ 41.784,34) e più efficace (1,11 LYs e 0,96 QALYs incrementali rispetto al trattamento di confronto), risulta dunque dominante rispetto al busulfano.

L'ICER risultante è di -€ 37.782,96/LY, mentre se si considera anche l'aggiustamento per la qualità della vita, il valore dell'ICUR risulta pari a -€ 43.312,37/QALY.

È stata inoltre effettuata una simulazione dei risultati di costo-efficacia considerando un orizzonte temporale pari a 5 anni; anche in questo caso il treosulfan è risultato dominante rispetto al busulfano, con un ICER pari a -€ 595,49/LY ed un ICUR pari a -€ 696,93/QALY (Tabella 15).

Tabella 15 - Risultati di costo-efficacia – orizzonte temporale *lifetime*

	Treosulfan	Busulfano
Anni di vita (LYs)	9,44	8,34
Anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs)	6,95	5,99
Costi totali	€ 172.178,03	€ 213.962,38
	Treosulfan vs. Busulfano	
LYs incrementali	1,11	
QALYs incrementali	0,96	
Costi incrementali	-€ 41.784,34	
	Treosulfan vs. Busulfano	
ICER (LY)	Dominante	-€ 37.782,96
ICUR (QALY)	Dominante	-€ 43.312,37

Tabella 16 - Risultati di costo-efficacia – orizzonte temporale pari a 5 anni

	Treosulfan	Busulfano
Anni di vita (LYs)	3,36	3,01
Anni di vita aggiustati per la qualità (QALYs)	2,47	2,18
Costi totali	€ 140.319,46	€ 140.525,50
	Treosulfan vs. Busulfano	
LYs incrementali	0,35	
QALYs incrementali	0,30	
Costi incrementali	-€ 206,04	
	Treosulfan vs. Busulfano	
ICER (LY)	Dominante	-€ 595,49
ICUR (QALY)	Dominante	-€ 696,93

Risultati di *budget impact*

Di seguito sono rappresentati i risultati dell’analisi di *budget impact* confrontando lo scenario senza treosulfan con lo scenario in cui si ipotizza l’introduzione della nuova tecnologia per questo specifico setting di pazienti.

In tabella 18 sono riportati i risultati cumulati di *budget impact* considerando i pazienti eleggibili stimati nella tabella 32 del capitolo 8; il modello ha stimato una riduzione della spesa per il Servizio Sanitario Nazionale al quinto anno di analisi pari a -€ 179.174.

Le figure 9 e 10 riportano gli impatti sul budget per voce di costo e totali.

Tabella 17 - Quote di mercato

	Mondo senza	Mondo con
TREOSULFAN	0%	15%
BUSULFAN ACC F.EV 6MG /1ML 10ML	31%	26%
BUSILVEX F.EV 6MG/1ML 10ML	36%	31%
BUSULFAN FKR F.EV 60MG 10ML	33%	28%
Check	100,0%	100,0%

Tabella 18 - Risultati dell'analisi di impatto sul budget (costi cumulati)

Anno 1	Mondo senza	Mondo con	Budget impact
Costo del trattamento	€ 44.737.438,7	€ 46.078.715,3	€ 1.341.276,6
Costo associato agli stati di salute	€ 54.525.824,3	€ 54.518.168,7	-€ 7.655,6
Costo eventi avversi	€ 2.189.495,1	€ 2.150.049,6	-€ 39.445,4
Totale anno 1	€ 101.452.758,0	€ 102.746.933,7	€ 1.294.175,7
Anno 3 (cumulati)	Mondo senza	Mondo con	Budget impact
Costo del trattamento	€ 44.737.438,7	€ 46.078.715,3	€ 1.341.276,6
Costo associato agli stati di salute	€ 80.738.841,9	€ 80.449.327,3	-€ 289.514,6
Costo eventi avversi	€ 3.434.603,7	€ 3.348.170,2	-€ 86.433,4
Totale anno 3	€ 128.910.884,3	€ 129.876.212,9	€ 965.328,6
Anno 5 (cumulati)	Mondo senza	Mondo con	Budget impact
Costo del trattamento	€ 44.737.438,7	€ 46.078.715,3	€ 1.341.276,6
Costo associato agli stati di salute	€ 95.924.545,4	€ 94.490.528,4	-€ 1.434.016,9
Costo eventi avversi	€ 3.434.603,7	€ 3.348.170,2	-€ 86.433,4
Totale anno 5	€ 144.096.587,7	€ 143.917.414,0	-€ 179.173,7

Figura 9 - Impatti cumulati sul budget per voce di costo

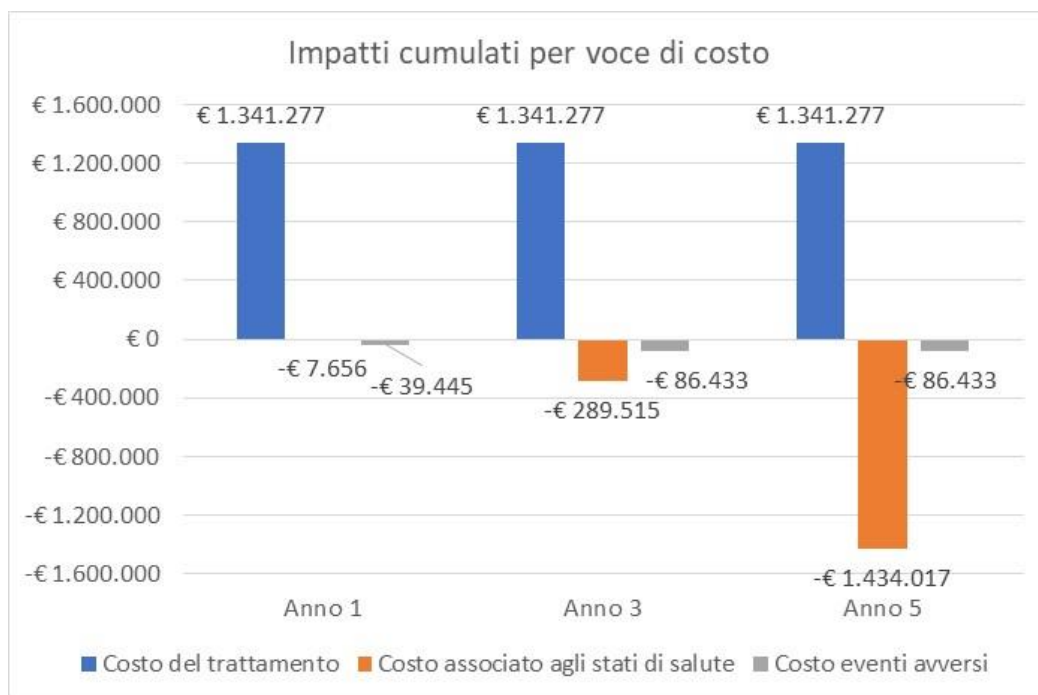
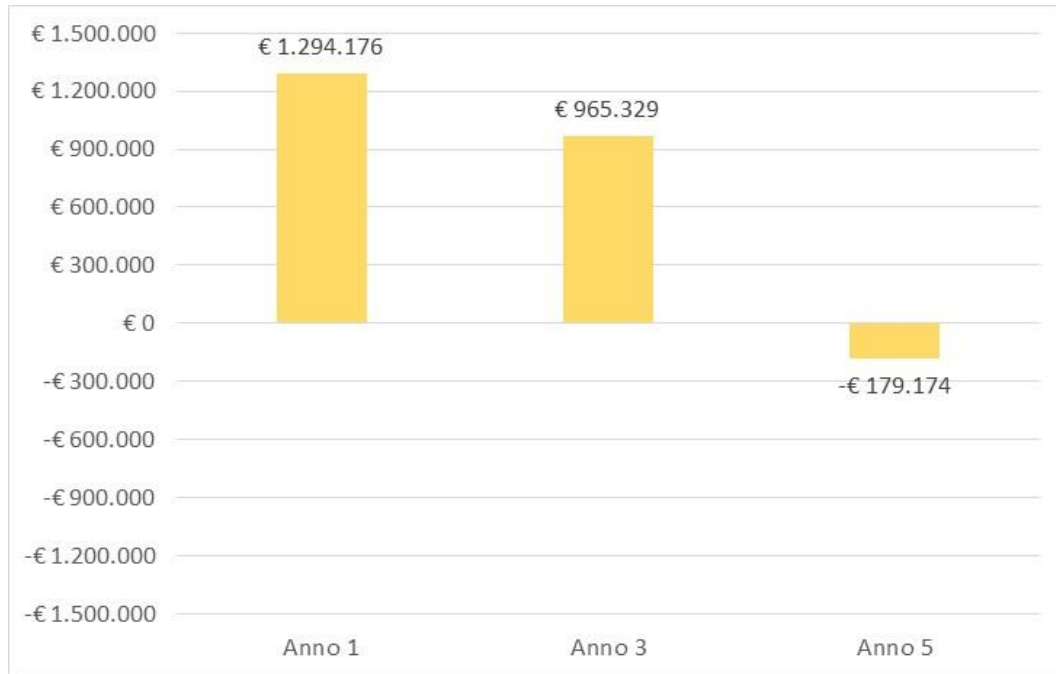


Figura 10 - Impatti cumulati totali sul budget

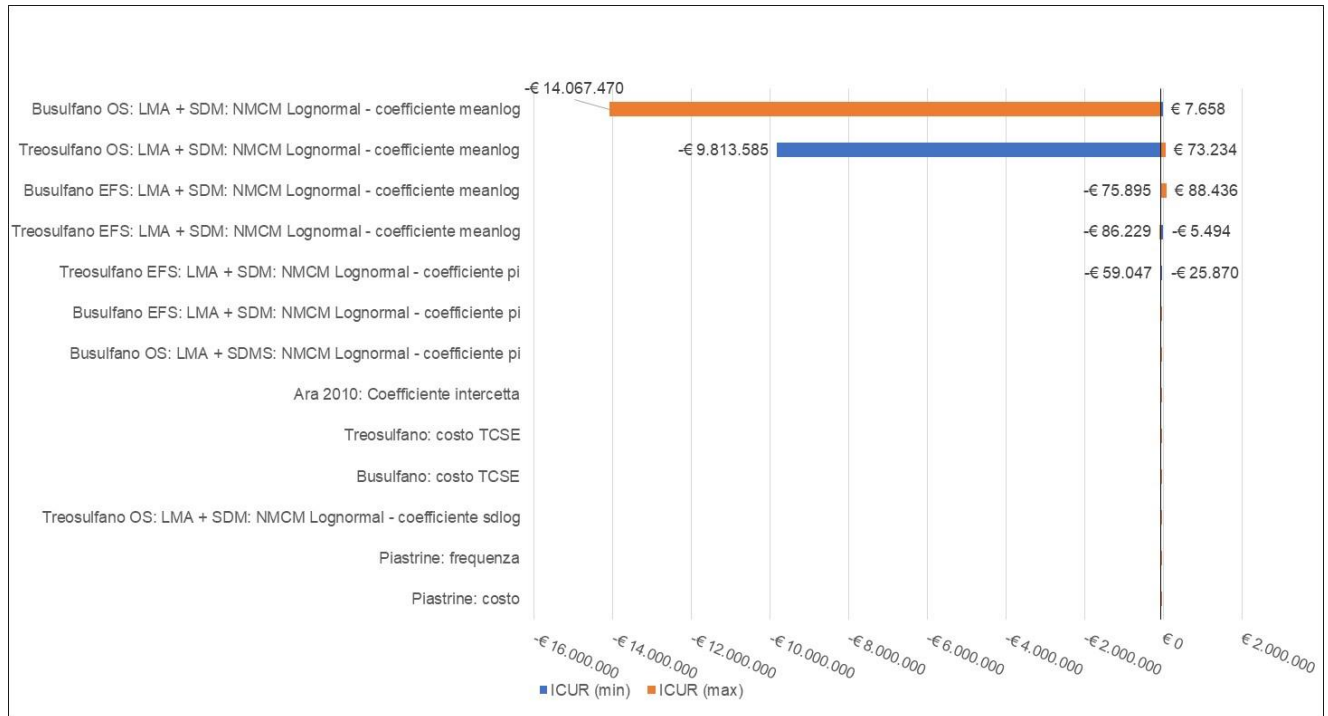


Analisi di sensibilità

Analisi di sensibilità per risultati di costo-efficacia

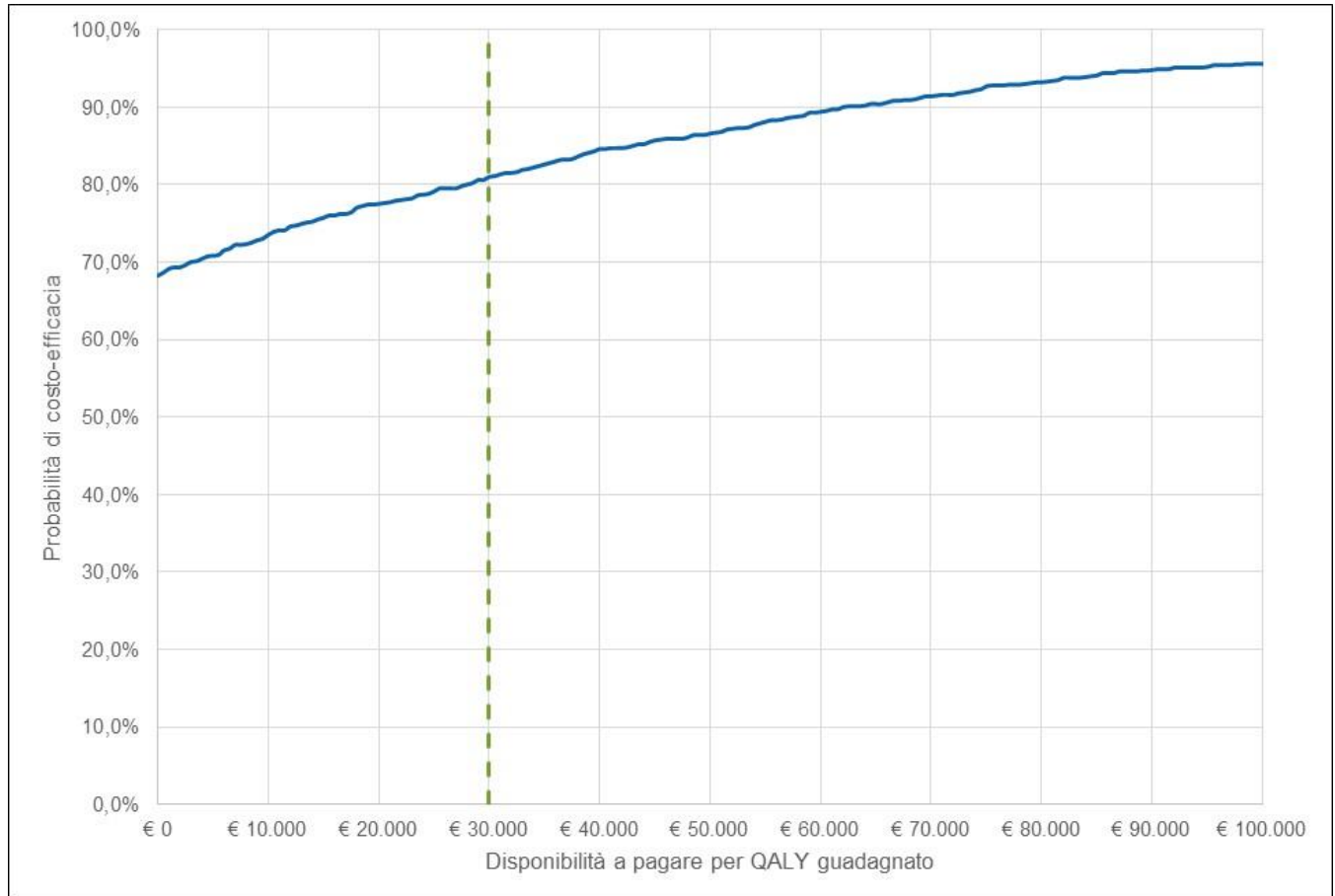
L'analisi di sensitività deterministica mostra i valori assunti dall'ICUR al variare, volta per volta, di uno dei parametri considerati all'interno del modello. In particolare, ciascun parametro è stato fatto variare considerando un aumento ed una riduzione del 20%. L'ICUR è risultato particolarmente sensibile a variazioni dei parametri logaritmici della distribuzione lognormale NMCM applicata alla OS di busulfano e treosulfan (Figura 11).

Figura 11 - Grafico tornado



La curva di accettabilità del rapporto di costo-efficacia (Figura 12) mostra come con una disponibilità a pagare di 30.000€/QALY la **probabilità che il treosulfan sia costo-efficace rispetto al busulfano sia pari a circa l'81%**.

Figura 12 - Curva di accettabilità di costo-efficacia



Analisi di sensibilità per risultati di budget impact

L'analisi di sensitività deterministica mostra il risultato dell'analisi di impatto sul budget a 5 anni al variare, volta per volta, di uno dei parametri considerati all'interno del modello. In particolare, sono state ipotizzate le seguenti variazioni:

- quota di mercato di treosulfan: Min=5%, Max=25%;
- numero pazienti eleggibili: Min=-20%, Max=caso-base + numero pazienti in 648 (Tabella 34 capitolo 8);
- costo associato agli stati di salute: $\pm 5\%$;
- costo associato alla gestione e al trattamento degli eventi avversi: $\pm 5\%$.

Il risultato dell’analisi di impatto sul budget si è mostrato particolarmente sensibile alle variazioni delle quote di mercato di treosulfan: considerando una quota di mercato per il treosulfan pari al 5%, al quinto anno di analisi si otterrebbe una riduzione cumulata dei costi pari a -€ 59.724,58, mentre considerando una quota pari al 25% tale riduzione risulterebbe pari a -€ 298.622,89 (Figura 13).

Figura 13 - Grafico tornado



Sponsor dello studio

Medac pharma s.r.l.

Conclusioni

Il regime di condizionamento pre-trapianto ha l’obiettivo di eradicare la malattia di base ed immunosopprimere il paziente. Tale scopo si ottiene mediante l’associazione di farmaci chemioterapici o impiegando regimi di condizionamento che associno la chemioterapia a trattamenti radianti.

L’efficacia del trapianto allogenico dipende dal bilancio tra la capacità antitumorale del programma trapiantologico (intensità del regime di condizionamento e effetto Graft-versus-leukaemia-GvL) e la riduzione delle maggiori complicanze del trapianto medesimo (danno d’organo, infezioni, severità e durata della Malattia graft-versus-host-GvHD).

Le strategie TCSE emergenti che si concentrano sia sull'aumento dell'attività antitumorale del regime di condizionamento, senza aumentarne la tossicità, sia sull'aumento dell'effetto GVL, promettono il successo finale del trapianto CSE.

Un programma trapiantologico dovrebbe idealmente comprendere un regime di condizionamento dotato di buona attività antineoplastica ma scarsa o nulla tossicità sulle mucose e gli organi e un livello di immunosoppressione adeguato a facilitare l’attecchimento delle stesse cellule staminali ematopoietiche (CSE).

Sono state sviluppate diverse alternative ai regimi di condizionamento standard con l'obiettivo di ridurre la tossicità senza compromettere gli effetti antitumorali.

La combinazione treosulfan/fludarabina, un regime di condizionamento mieloablattivo a tossicità ridotta, ha dimostrato di migliorare significativamente i risultati di sopravvivenza in pazienti adulti con Leucemia mieloide acuta (LMA) o Sindrome mielodisplastica (SMD) rispetto a un condizionamento ad intensità ridotta (RIC) busulfan/fludarabina; con una significativa riduzione della mortalità correlata al trapianto (TRM) e una migliore sopravvivenza in termini di Sopravvivenza libera da eventi (EFS) e Sopravvivenza Globale (OS).

Il farmaco Trecondi presenta quindi caratteristiche di innovatività **IMPORTANTE** come condizionamento all’alloTCSE in pazienti adulti con condizioni di fragilità: in uno studio randomizzato di fase III, Trecondi ha dimostrato un vantaggio sulla sopravvivenza libera da malattia e globale in pazienti con leucemia acuta mieloide e mielodisplasia, anziani e con comorbidità. Il vantaggio sulla sopravvivenza si è realizzato attraverso una significativa riduzione della mortalità trapiantologica rispetto al controllo standard con dosi di busulfan a ridotta intensità.

Oltre che da un punto di vista di sicurezza ed efficacia, le analisi condotte sul medicinale in relazione agli aspetti di HTA e farmacoeconomici hanno permesso di concludere che la probabilità che il treosulfan sia costo-efficace rispetto al busulfano è pari a circa l'81% e che il Trecondi è quindi collocabile come valida strategia di trattamento standard.